FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1974 - N* 48

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA SPLENECTOMIE DANS LA SPLENOMEGALIE MYELOIDE

(A propos de trois observations et revue de quarante cinq cas de la littérature)

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 25 septembre 1974

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Monsieur GUY Henri

né le 15 novembre 1945

à LYON (Rhône)

Interne des Hôpitaux de DIJON

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1974 - N* 48

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA SPLENECTOMIE DANS LA SPLENOMEGALIE MYELOIDE

(A propos de trois observations et revue de quarante cinq cas de la littérature)

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 25 septembre 1974

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Monsieur GUY Henri

né le 15 novembre 1945

à LYON (Rhône)

Interne des Hôpitaux de DIJON

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY, Doyen
M. F. CABANNE, Doyen honoraire

M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire
M. F. BARON : Professeur honoraire

Professeurs titulaires

MM.	
P. BARRY	Anatomie et organogénèse
F. CABANNE	Anatomie pathologique et carcinologie
P. PADIEU	Biochimie
H. VIARD	Clinique chirurgicale
P. CORTET	Clinique médicale
J. JAHIER	Clinique obstétricale
M. ALISON	Clinique médicale infantile
J. BALLIVET	Clinique neuropsychiatrique
G. RUCART	Histologie, Embryologie cytogénétique
A. MARIN	Médecine légale et toxicologie
C. FERRY	Pathologie chirurgicale
R. PUTELAT	Pathologie médicale
J. KLEPPING	Physiologie
P. GAILLARD	Biophysique
J.B. BOUHEY	Sémiologie médicale

Professeurs sans chaire

MM.	
R. MICHIELS	Anatomie pathologique
J. DEDREUX	Biochimie
Cl. KLEPPING	Hépatologie, Gastro-entérologie
M. CARON	Médecine préventive et Santé publique, Hygiène
F. DESTAING	Maladies infectieuses
Mme Y. ROUGET	Parasitologie

Professeur chargé de cours à titre permanent

M. P. PICHAT	Bactériologie, Virologie

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549827_0018

Maîtres de Conférences agrégés

MM.	
J.M. AUTISSIER	Anatomie et Organogénèse
B. CAILLARD	Anesthésiologie
J. GUERRIN	Carcinologie
P. AUPECLE	Chirurgie générale
S. BRIET	Chirurgie générale
N...	Chirurgie générale
J. SALASC	Gynécologie et Obstétrique
J.P. FELDMAN	Gynécologie et obstétrique
A. DUZER	Hématologie et maladies du sang
F. MARTIN	Médecine et Chirurgie expérimentales comparées, Immunologie
M. GAUDET	Médecine interne
P. LOUIS	Médecine interne
G. RIFLE	Médecine interne
N...	Néphrologie
M. BINNERT	Radiologie option radiodiagnostic
A. THIERRY	Neurochirurgie
N...	Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstruction
J.L. NIVELON	Pédiatrie et Génétique médicale
A. ESCOUSSE	Pharmacologie
J.P. DIDIER	Physiologie
L. JEANNIN	Pneumologie, Phtisiologie
J.P. MABILLE	Radiologie, radiodiagnostic
M. WEILLER	Radiologie, radiodiagnostic
J.Cl. HORIOT	Radiologie, radiothérapie

Professeur associé

M. W. MOMMAERTZ	Biochimie

Agrégés libres

MM.	
J.L. CHAPUIS	Dermatologie, Vénéréologie
P.G. MOREAU	Ophtalmologie
R. GAYET	Urologie

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur CORTET

Membres : MM. le Professeur agrégé DUZER
le Professeur agrégé GAUDET
le Professeur agrégé GUERRIN

A MES PARENTS

A MON EPOUSE ANNE

A MES BEAUX PARENTS

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur CORTET,

Nous le remercions de nous avoir confié ce travail, et de nous avoir offert de devenir son élève.

A nos Maîtres,

Monsieur le Professeur agrégé DUZER,
Monsieur le Professeur agrégé GAUDET,
Monsieur le Professeur agrégé GUERRIN,

Nous les remercions de l'enseignement reçu au cours de nos semestres d'internat passés dans leurs services.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux,

EXTERNAT (Lyon),

Monsieur le Docteur MICHEL
Monsieur le Professeur MALLET-GUY
Monsieur le Professeur DESPIERRES
Monsieur le Professeur CROIZAT
Monsieur le Professeur REVOL
Monsieur le Professeur PLAUCHU
Monsieur le Professeur MORNEX

INTERNAT (Dijon),

Monsieur le Professeur agrégé GUERRIN
Monsieur le Professeur agrégé DUZER
Monsieur le Professeur CORTET
Monsieur le Professeur agrégé GAUDET
Monsieur le Professeur PUTELAT
Monsieur le Docteur COMBET
Monsieur le Professeur BOUHEY

Il était une fois une maladie dont l'individualité se précisa au cours des cent dernières années.

La première description en effet en fut donnée par HEUCK en 1878 ; en France, sa reconnaissance comme entité anatomoclinique date des travaux de P.E. WEIL et A. CLERC en 1902. Par la suite, de nombreux auteurs analysèrent la symptomatologie de l'affection, esquissèrent différentes propositions physiopathologiques. C'est ainsi qu'au cours des ans le nom de cette maladie changea, souvent, selon que les auteurs insistaient sur telle ou telle caractéristique clinique, ou tentaient de découvrir le mécanisme intime de sa genèse ; et c'est ainsi qu'on la baptisa successivement en France :

- splénomégalie myéloïde avec anémie et myélémie en 1902 (P.E. WEIL et A. CLERC) ;
- anémie splénique myéloïde en 1904 (VAQUEZ et AUBERTIN) ;
- myélose aleucémique mégacaryocytaire en 1933 (FAVRE, CROIZAT et GUICHARD) ;
- érythroblastose chronique de l'adulte en 1948 (P.E. WEIL, ISCH-WAHL et Mme PERLES) ;
- splénomégalie myéloïde enfin en 1949 (P. CHEVALLIER) et 1955 (J. BERNARD), terme sous lequel on la désigne usuellement en France.

Cette énumération est loin d'être limitative et plusieurs dizaines d'autres dénominations ont été proposées. Dans la littérature anglosaxonne Agnogenic Myeloïd Metaplasia et Myelofibrosis sont les termes les plus souvent utilisés.

On conçoit qu'une affection qui, au rythme des congrès et des publications, reçut autant de dénominations ne fit pas non plus l'unité quant aux modalités thérapeutiques à employer.

Tour à tour, en fonction des tendances physiopathologiques (vicariance extramédullaire, syndrome myéloprolifératif DAMESHEK 1951), en fonction de la prépondérance attribuée à tel ou tel symptome, en fonction de l'enrichissement des moyens thérapeutiques, plusieurs types de traitements se définirent, parfois isolés, parfois associés ou bien subséquents :

- abstention thérapeutique,
- transfusions sanguines,
- androgénothérapie et corticothérapie,
- chimiothérapie antimitotique,
- radiations ionisantes,
- chirurgie d'exérèse.

Cette chirurgie d'exérèse de la rate fut particulièrement discutée ; d'abord employée il y a une quarantaine d'années, puis condamnée et abandonnée, et à nouveau reproposée, elle a fait l'objet de nombreux travaux.

Les premiers résultats de splénectomie pour splénomégalie myéloïde furent publiés en 1937 par HICKLING : ils étaient désastreux ; sur 27 malades splénectomisés, 17 étaient morts au bout de 4 semaines, et sur les 12 restants, 6 mouraient dans la première année. Ces résultats firent pratiquement abandonner l'indication raisonnée d'exérèse de la rate, d'autant qu'à l'époque la théorie de la vicariance tenait un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la maladie. Il faut néanmoins noter qu'en 1938, WAITZ et WARTER avaient apporté la notion que la splénectomie pouvait induire une amélioration.

Seize ans plus tard, l'attitude commença à évoluer sérieusement avec GREEN qui publia en 1953 une étude portant sur 29 cas de splénectomies, 24 exposés dans la littérature postérieurement aux travaux de HICKLING, plus 5 cas personnels. Les résultats étaient nettement meilleurs. Trois malades seulement décédaient dans le premier mois, de complications infectieuses essentiellement, 15 avaient une survie supérieure à deux ans, 8 une survie supérieure à quatre ans.

A la suite de GREEN de nombreux auteurs, anglosaxons en particulier, pratiquèrent des splénectomies chez leurs malades atteints de splénomégalie myéloïde. Ainsi :

- BOURONCLE et DOAN en 1962 font état de 24 cas ;

- JENSEN rapporte 6 cas en 1964 ;
- MORGERNSTERN analyse 19 cas en 1971 ;
- et plus récemment, en 1974 SILVERSTEIN et REMINE donnent leurs résultats à propos de 29 cas.

Un point paraît intéressant à souligner : lorsque l'on compare les thérapeutiques des grandes séries anglosaxonnes (américaines essentiellement) et françaises, on note que le pourcentage de splénectomies est significativement plus élevé dans les premières que dans les secondes. Ainsi on compte :

- 24 splénectomies sur 110 malades de BOURONCLE et DOAN, soit 22 % ;
- 9 splénectomies sur 29 malades de NAKAI (1962), soit 31 % ;
- 29 splénectomies sur 210 malades de SILVERSTEIN et REMINE (1974), soit 14 %.

Par contre, dans notre littérature :

- l'école parisienne publie :
  . 2 cas dans la thèse de JACQUILLAT (1962), portant sur 60 observations, soit 3,3 % ;
  . 3 cas dans la thèse de PERLES (1966), portant sur 71 observations, soit 4,2 % ;
  . et la récente thèse de JUST (1972), 168 observations, ne note que les deux cas déjà cités par JACQUILLAT.

- l'école lyonnaise décrit 3 cas dans la thèse de Madame REQUIN (1965) qui porte sur 64 cas d'indications rares de la splénectomie au cours des hémopathies.

- enfin, l'école marseillaise fait état de 3 cas dans la thèse de GALLAIS (1967) qui étudie 36 observations, soit 9 %.

En somme, la splénectomie représente dans le traitement des splénomégalies myéloïdes une méthode thérapeutique de seconde intention pour la plupart des auteurs anglosaxons, alors qu'elle semble être en France, au moins jusqu'à ces dernières années, une thérapeutique d'exception.

L'observation d'une malade suivie de nombreuses années dans le service de clinique médicale de DIJON pour une splénomégalie

myéloïde et présentant, après splénectomie, une longue survie se poursuivant actuellement, nous a incités à revoir une partie de la littérature pour préciser :

- quelle place tient la splénectomie dans le schéma thérapeutique de la splénomégalie myéloïde ;
- quelles en sont les indications ;
- quelles en sont les complications ;
- quel bénéfice peut-on en attendre.

La première partie de ce travail comporte la présentation de l'histoire de notre malade à laquelle s'ajoutent deux observations qu'a eu l'amabilité de nous communiquer l'équipe médicale du Centre Georges-François Leclerc (centre anti-cancéreux de Dijon).

Une seconde partie sous forme d'un tableau et des commentaires qu'il soulève présente 45 observations publiées de manière détaillée dans la littérature, auxquelles nous avons rajouté nos trois cas personnels.

Dans une troisième partie sont mis en parallèle les résultats et les complications des splénectomies que nous avons étudiées avec ceux des principales grandes séries de la littérature.

Enfin, les grandes indications de la splénectomie dans la splénomégalie myéloïde seront précisées dans un dernier chapitre.

PRESENTATION DE NOS TROIS OBSERVATIONS

OBSERVATION 1.

Madame J... H... a 37 ans quand elle est vue en consultation pour la première fois, en 1959, dans le service de clinique médicale de DIJON.

Elle était adressée par son médecin traitant pour ménorragies et splénomégalie.

A l'examen : la splénomégalie est en effet importante, occupant tout l'hypochondre gauche, atteignant à l'intérieur la ligne médiane et descendant jusqu'à l'horizontale de l'ombilic. Le premier hémogramme pratiqué montre des globules rouges normaux en quantité et en qualité, une leucocytose à 15 000/mm^3 avec 80 % de polynucléaires et 3 % d'éléments immatures de la série granuleuse. Le médullogramme est riche avec hyperplasie de la lignée myéloïde. Le diagnostic proposé à l'époque est celui de leucémie myéloïde chronique, et une thérapeutique antimitotique par le BUSULFAN (MISULBAN) est instaurée, bientôt abandonnée par la malade qui est alors perdue de vue.

Cette malade est hospitalisée pour la première fois dans le service pour anémie importante le 25 mars 1969, 10 ans après la première consultation.

L'examen clinique note une pâleur importante des téguments et des conjonctives, palpe une splénomégalie atteignant la ligne médiane

et débordant la ligne des côtes de 3 travers de doigt selon l'axe vertical. Il n'existe ni hépatomégalie, ni adénomégalie.

Les examens paracliniques apportent les éléments suivants :

- Globules rouges : 2 400 000/mm^3, Hémoglobine : 7,4 g %, forte anisocytose,
- Globules blancs : 5 000/mm^3 avec une formule normale,
- Plaquettes : 165 000/mm^3 ;
- le médullogramme ne montre que du sang médullaire ;
- la biopsie osseuse confirme le diagnostic envisagé alors de splénomégalie myéloïde en mettant en évidence sur le fragment prélevé :

"- un îlot de corticale osseuse densifiée,
- un petit îlot d'os spongieux, très dissocié, constitué de lamelles épaissies et éburnées, délimitant de rares espaces médullaires comblés par une moelle sclérosée. Dans cette moelle persiste çà et là un mégacaryocyte dystrophique.
L'exiguïté du fragment et sa dissociation ne permettent pas de proposer formellement un diagnostic ; néanmoins, les lésions aperçues sont très en faveur d'une ostéomyélosclérose." (Dr BASTIEN)

Dans les jours qui suivent l'admission est entreprise une étude de la durée de vie et du devenir des hématies marquées par le 51 Cr (Pr GAILLARD) :

- le volume globulaire est diminué de 40 % ;
- la demi-vie des hématies est de 12 jours pour une normalité de 26 à 34 jours, donc très diminuée ;
- la captation hépatique est normale alors qu'il existe une captation splénique très précoce et intense avec des rapports rate/coeur à 2,49 le 1er jour, 2,41 le 9ème jour et 3,99 le 22ème jour.

Cette exploration isotopique permet donc d'affirmer qu'il existe une anémie hémolytique avec séquestration splénique des hématies en voie de lyse.

La malade dont l'anémie persiste à 2 800 000 globules rouges par mm^3 reçoit des transfusions de 4 purées globulaires et quitte le service avec un traitement comprenant PREDNISOLONE (SOLUPRED) 20 mg/j et STANOZOLOL (STROMBA) 6 mg/j.

La seconde hospitalisation a lieu en février 1970.

L'examen clinique est inchangé, les examens hématologiques confirment approximativement les résultats du premier séjour :

- Globules rouges : 2 500 000/mm^3, Hémoglobine : 7,7 g % ;

- Globules blancs : 8 900/mm^3 avec une formule normale ;
- Plaquettes : 120 000/mm^3.

On profite de cette hospitalisation pour faire pratiquer une étude de la cinétique du 59 Fe (Pr GAILLARD) qui montre :

- une demi-vie du fer plasmatique diminuée : 30 minutes pour une normalité comprise entre 90 et 130 minutes ;
- une clearance du fer plasmatique augmentée ;
- une activité splénique très faible et presque nulle prouvant, ce qui est inattendu, une incorporation globulaire du fer très peu importante dans cet organe.

Après cette exploration, la malade quitte le service. Elle va à peu près bien jusqu'en juin 1970, et est suivie régulièrement en consultation pendant cette période. Une seule hospitalisation sera nécessaire en mars pour une transfusion de 2 purées globulaires.

En juin 1970, nouvelle hospitalisation en urgence pour hémorragies digestives à type de méloena et d'hématémèse chez cette patiente toujours traitée par corticothérapie.

A l'examen clinique la rate a encore augmenté de volume. Les examens hématologiques donnent :

- Globules rouges : 1 400 000/mm^3,
- Globules blancs : 4 100/mm^3 avec 3 000 polynucléaires par mm^3,
- Plaquettes : 38 000/mm^3 seulement.

Le transit oesogastroduodénal pratiqué en urgence ne révèle pas d'ulcère mais objective des varices oesophagiennes et surtout gastriques intéressant la région cardiotubérositaire.

L'artériographie coeliomésentérique avec étude du temps veineux de retour confirme l'importance des varices et fait suspecter une thrombose de la veine splénique qui n'est jamais visible sur les clichés, le tronc porte étant réinjecté par l'intermédiaire des volumineuses veines gastroépiplooiques.

L'indication de splénectomie est alors posée devant cette splénomégalie myéloïde compliquée par :

- des hémorragies digestives par rupture de varices oesogastriques signant l'existence d'une hypertension portale segmentaire ;
- une anémie hémolytique avec séquestration splénique des hématies (épreuve au 51 Cr) ;

- une thrombocytopénie probablement elle aussi secondaire à un hypersplénisme.

L'indication est posée d'autant plus facilement que l'épreuve au radiofer avait fait la preuve d'une très faible érythropoïèse de la rate.

L'intervention chirurgicale est réalisée le 19.06.70 par le Dr GIRARDIER (service de clinique chirurgicale, Pr. VIARD) :

> "grande médiane sus-ombilicale débordant l'ombilic par la gauche. A l'ouverture du péritoine, il existe un peu d'ascite. Le foie est très hypertrophié mais paraît de consistance normale. Une biopsie est réalisée.
> On est frappé par l'existence d'une monstrueuse splénomégalie dont le bord inférieur dépasse nettement l'ombilic. Cette splénomégalie s'accompagne d'une turgescence de toutes les veines du grand épiploon et surtout il existe un véritable chevelu en tête de méduse du réseau veineux oesocardiotubérositaire. Les veines à ce niveau atteignent la taille d'un petit doigt."

La splénectomie est alors réalisée : la rate pèse 1 800 grammes.

> "On a la surprise de constater qu'après l'ablation de cette rate et la ligature de l'artère splénique la plupart des veines que l'on avait trouvées turgescentes en début d'intervention sont affaissées. La pression dans une grosse veine du ligament gastro-colique est effectuée : celle-ci est à 16 cm d'eau mais il est certain qu'elle est infiniment moins élevée qu'avant la splénectomie."

Nous n'avons malheureusement pas retrouvé dans le compte-rendu opératoire d'indications permettant d'affirmer la thrombose de la veine splénique suspectée radiologiquement.

L'examen anatomopathologique est réalisé par le Pr MICHIELS. La pièce de splénectomie mesure 26 x 14 x 9 cm dans ses plus grandes dimensions.

> "Le diagnostic de splénomégalie myéloïde se confirme. Le parenchyme splénique est le siège d'une réticulofibrose des cordons de BILLROTH avec aspect pseudoglandulaire du sinus. Il subit par ailleurs une métaplasie myéloïde, bipartite, portant sur les lignées mégacaryocytaires et myélocytaires. Une telle métaplasie n'est pas diffuse. Elle se dispose en nappes assez nettement isolées les unes des autres."

L'aspect histologique du foie confirme le diagnostic de splénomégalie myéloïde mettant en évidence : "une métaplasie myéloïde assez marquée qui comme au niveau de la rate reste bipartite."

Les suites opératoires sont simples, les hémorragies digestives sont taries, seul incident l'apparition dans les jours qui ont suivi l'intervention d'une grande pyrexie qui cédera spontanément.

Quelques semaines après la splénectomie, il est possible d'en apprécier les résultats. Ces résultats sont :

- très bon en ce qui concerne les hémorragies digestives imputables à une hypertension portale, et qui ne se sont pas reproduites ;
- bon et même trop bon en ce qui concerne la thrombocytopénie, car on assiste dès le lendemain de l'intervention à une remontée franche et rapide des plaquettes à 180 000/mm^3, puis trois jours plus tard à 376 000/mm^3 ; malheureusement, le chiffre des plaquettes continue à s'élever et un mois après il atteint 1 100 000/mm^3 ;
- franchement mauvais en ce qui concerne l'anémie qui reste identique normochrome, normocytaire avec anisocytose et poïkilocytose et qui persistera définitivement.

Un mois et demi après l'intervention, l'hémogramme donne les résultats suivants :

- Globules rouges : 2 360 000/mm^3, Hémoglobine : 6,3 g % ;
- Globules blancs : 13 400/mm^3 avec 2 % de cellules blastiques immatures, 12 érythroblastes pour 100 leucocytes ;
- Plaquettes : 1 092 000/mm^3.

Cette splénectomie marque la fin des complications aigües et la malade entre alors dans la phase des complications chroniques d'ordre uniquement hématologique et intéressant les trois lignées médullaires.

La lignée érythrocytaire : l'anémie domine le tableau hématologique, elle réapparaît spontanément sans manifestations hémorragiques, elle est le témoin de l'insuffisance médullaire, la moelle restant très pauvre, tous les médullogrammes pratiqués n'ayant pu ramener que quelques gouttes de sang. Un incident hémolytique sévère ne s'est pas reproduit depuis que toutes les transfusions sont faites avec des globules rouges lavés, déleucocytés et déplaquettés.

Le rythme des transfusions sanguines s'est fait dans un premier temps toutes les six semaines, et ce pendant les premiers mois

post-opératoires, puis toutes les trois semaines au moment de l'accident hémolytique déjà envisagé et, actuellement, de façon mensuelle. Au cours des 38 séjours passés dans le service cette malade a reçu 34 litres de sang et 100 purées globulaires. Il n'a jamais été trouvé d'antigène AUSTRALIA mais par contre, est apparue dès juin 1971 une hémochromatose contrôlée par des cures régulières de DESFEROXAMINE (DESFERAL).

Enfin une androgénothérapie longtemps poursuivie n'a pas provoqué de réviviscence médullaire, mais a eu une action heureuse sur l'état général en entretenant un certain état d'euphorie.

La lignée mégacaryocytaire : la thrombocytose apparue rapidement a créé et crèe des difficultés. En effet, cette thrombocytose, qui n'a d'ailleurs jamais dépassé 1 200 000/mm^3, s'est accompagnée d'emblée d'une hypercoagubilité majeure chronométrique et structurale comme l'ont bien mis en évidence les nombreux thrombo-élastogrammes pratiqués. Malgré un traitement au long cours (plusieurs années), d'HEPARINATE de CALCIUM sous cutané (CALCIPARINE), on a déploré plusieurs accidents de thrombose, et une embolie pulmonaire a été particulièrement grave mettant en danger les jours de la malade. C'est à la suite de cet accident et malgré l'insuffisance médullaire érythrocytaire qu'a été entrepris un traitement chimiothérapique pour diminuer le nombre des plaquettes. Le PIPOBROMAN (VERCYTE), la MERCAPTOPURINE (PURINETHOL) et le BUSULFAN (MISULBAN) furent tour à tour utilisés. La malade est actuellement à l'HYDROXY-UREE (HYDREA) qui maintient le chiffre des plaquettes à 300 000/mm^3 et permet de diminuer le traitement anticoagulant.

La lignée granuleuse : la leucocytose apparue dans les suites de la splénectomie est montée progressivement en 2 ans à des nombres avoisinant 60 000 globules blancs par mm^3 avec à la formule un pourcentage élevé de cellules immatures de la lignée granuleuse : myéloblastes 2 %, promyélocytes 10 %, myélocytes 17 % et de nombreux érythroblastes 30 pour cent leucocytes. Cette leucocytose est le témoin d'une granulopoïèse qui trouve une part de son origine dans un foie qui déjà hypertrophique à la date de la splénectomie devient actuellement gigantesque, occupant la moitié de l'abdomen (hypochondre droit-fosse iliaque droite) et dépassant la ligne médiane. Cette granulopoïèse trouve également son origine dans les adénopathies qui se sont développées dans tous les

territoires périphériques, mais surtout dans les creux axillaires, et qui sont le siège d'une métaplasie myéloïde. Cette hyperleucocytose, inquiétante, est actuellement contrôlée par les médications utilisées pour diminuer la thrombocytopoïèse. La dernière numération de globules blancs voisinent 20 000/mm^3.

L'hémogramme récent du mois de mai 1974, 4 ans après la splénectomie, donne les résultats suivants :

- Globules rouges : 3 200 000/mm^3 (après transfusions régulières) réticulocytes : 1 %, Hémoglobine : 9 g % ;
- Globules blancs : 14 600/mm^3 ;
- Plaquettes : 440 000/mm^3 ;
- Formule : polynucléaires neutrophiles 65 %, myéloblastes 12 %, myélocytes 6 %, métamyélocytes 3 %, lymphocytes 10 %, monocytes 2 %, et érythroblastes 49 pour cent leucocytes.

Cette myéloblastose importante et persistante fait redouter la survenue dans les mois qui viennent d'une leucose aigüe myéloblastique. Mais actuellement les traitements par androgènes et antimitotiques, et les transfusions sanguines mensuelles permettent encore à cette femme de mener une vie familiale subnormale.

OBSERVATION 2.

Monsieur V... L... a 68 ans lors de sa première hospitalisation au Centre Georges-François Leclerc (Dijon) le 22.11.1968.

Son admission est provoquée par une baisse de l'état général et par l'existence d'une masse de l'hypochondre gauche.

Dans les antécédents de cet homme en retraite depuis 5 ans, on note une insuffisance respiratoire chronique.

A l'entrée sujet asthénique, ayant maigri de 10 kilogrammes en 3 mois, chez lequel l'examen révèle un souffle systolique d'insuffisance mitrale sans notion de rhumatisme articulaire aigu dans l'adolescence, une masse de l'hypochondre gauche débordant la ligne des côtes de

15 cm selon l'axe vertical. Il n'existe ni hépatomégalie ni adénomégalie.

Le bilan étiologique de cette masse de l'hypochondre gauche aboutit aux conclusions suivantes :

- une tumeur rénale peut être éliminée par l'urographie intraveineuse qui révèle l'existence d'un rein gauche ectopique pelvien ;
- une splénomégalie paraît probable après le lavement baryté qui objective un colon descendant refoulé régulièrement en dedans et en arrière. Elle est affirmée par la scintigraphie splénique : "très volumineuse rate bien visible de profil, mais mal séparée de la masse hépatique sur la vue de face." (Pr GAILLARD).

Les examens biologiques apportent les renseignements suivants :

- anémie, globules rouges 3 100 000/mm^3, hémoglobine 63 %,
- globules blancs : 7 900/mm^3, polynucléaires 5 050/mm^3,
- formule normale, sans celles immatures de la lignée granulocytaire,
- plaquettes : 400 000/mm^3,
- élévation de la vitesse de sédimentation : 126 mm dans la 1ère heure, 146 mm dans la 2ème heure,
- uricémie : 56 mg %,
- les tests hépatiques sont normaux,
- Médullogramme :

> "étalement de sang médullaire extrêmement pauvre dans lequel on rencontre des éléments polynucléaires et lymphocytaires. A noter, la présence de nombreux amas plaquettaires."

Malgré les transfusions sanguines de trois purées globulaires, l'anémie persiste inchangée dix jours plus tard : globules rouges 3 400 000/mm^3, et après trois nouvelles transfusions, l'intervention chirurgicale est décidée. Le 16.12.1968, le Professeur agrégé P. AUPECLE pratique une laparotomie :

> "Très volumineuse rate qui occupe tout le flanc gauche. La partie qui est visible à l'oeil présente une série de petites tâches blanchâtres. Le foie est normal... La splénectomie est facile à réaliser."

L'examen anatomopathologique est réalisé par le Professeur MICHIELS. La rate pèse 910 grammes , mesure dans ses grandes dimensions 20 x 12 x 5 cm et présente un infarctus sous-capsulaire.

"Le parenchyme liénal est profondément remanié par des lésions typiques de myélose aleucémique mégacaryocytaire. Il existe en effet un début de réticulose ou de réticulofibrose atteignant la pulpe rouge et s'accompagnant d'une tuméfaction endothéliale avec congestion. Sur ce fond s'individualisent d'assez nombreux foyers hématopoïétiques réalisant une métaplasie myéloïde trinitaire. Ces foyers sont dominés par une prolifération de la lignée mégacaryocytaire avec volumineux mégacaryocytes souvent dystrophiques et mitotiques. Ces derniers sont isolés ou groupés en amas." (examen anatomopathologique n° 68-1076)

Le diagnostic est d'ailleurs confirmé par le compte rendu de l'examen anatomopathologique d'une biopsie de crête iliaque :

"La moelle osseuse est remaniée par des altérations qui s'intègrent parfaitement dans le cadre de la myélose aleucémique mégacaryocytaire.
Il existe en effet un début de réticulofibrose, avec adipose et prolifération des capillaires sanguins et d'une trame collagène grêle.
Sur ce fond s'individualisent des foyers hématopoïétiques érythroblastiques et myélocytaires, atrophiés, alors que la lignée mégacaryocytaire est représentée par de multiples éléments hyperchromatiques, dystrophiques et voire même mitotiques.
A noter que les éléments osseux subissent une ostéolyse marquée."

Les suites opératoires, relativement simples, sont troublées néanmoins trois jours après l'intervention par une atélectasie massive du poumon gauche et par un petit lâchage de suture cutanée sur hématome de paroi le 25ème jour.

Un mois et demi après l'intervention, sans aucune transfusion :

- les globules rouges se maintiennent à 3 800 000/mm^3,
- les globules blancs sont stables à 9 600/mm^3, polynucléaires à 3 840/mm^3 (il existe 5 érythroblastes pour cent leucocytes) ;
- les plaquettes sont à 200 000/mm^3 et n'ont jamais été supérieures à 300 000/mm^3 pendant la période post-opératoire.

Il faut noter, en outre, l'existence à la radiographie thoracique d'images nodulaires des sommets pulmonaires qui font suspecter une tuberculose mais toutes les bacilloscopies et toutes les cultures de crachats seront négatives. Le 4 février 1969, le malade sort du service.

La seconde hospitalisation commence le 09.05.69.

Dans l'intervalle entre les deux séjours, le malade a présenté une hémiplégie gauche traitée dans un autre hôpital, et dont il existe des séquelles retrouvées à l'examen clinique qui note surtout

une hépatomégalie débordant la ligne des côtes de 2 travers de doigt.

Un nouveau bilan hématologique est pratiqué :

- globules rouges : 2 750 000/mm^3, réticulocytes 5 %,
- globules blancs : 5 600/mm^3, sans cellules granuleuses immatures, mais présence de 94 érythroblastes pour cent leucocytes,
- vitesse de sédimentation : 48 mm dans la première heure,
  80 mm dans la deuxième heure,
- les tests hépatiques sont normaux avec un rapport sérine/globuline à 1,15
- le médullogramme est interprété par le Docteur DEVANT (centre de transfusion sanguine) :

"étalement de sang médullaire avec 20 à 30 % de lymphocytes. On note essentiellement de très gros amas plaquettaires."

Un transit oesophagien pratiqué devant un tableau de dysphagie est normal. Le malade reçoit alors 3 nouvelles purées globulaires et sort le 30.06.69.

Il est <u>réhospitalisé une troisième fois</u> en septembre 69.

Il présente toujours une asthénie importante et une anorexie. L'hépatomégalie déborde de 3 travers de doigt la ligne des côtes.

Les examens biologiques donnent les résultats suivants :

- globules rouges : 3 300 000/mm^3,
- globules blancs : 7 000/mm^3, pas de cellules immatures de la lignée granuleuse mais 40 érythroblastes pour cent leucocytes,
- plaquettes : 240 000/mm^3,
- vitesse de sédimentation : 54 mm dans la première heure,
  100 mm dans la deuxième heure,
- uricémie : 57 mg %,
- les tests hépatiques objectivent une discrète inflammation du parenchyme hépatique et il existe un bloc $\beta\gamma$ à l'électrophorèse des protides,
- le médullogramme (Dr DEVANT) montre un :

"étalement assez pauvre de sang médullaire. On note de très nombreux et gros amas plaquettaires, une anisocytose des érythrocytes avec parfois des érythroblastes à plusieurs noyaux."

Et cette fois, sans avoir reçu de transfusions, le malade sort 15 jours plus tard.

La quatrième hospitalisation commence le 23.01.70.

L'état général s'est encore détérioré.

Il existe des oedèmes des membres inférieurs.

L'hépatomégalie a pris des proportions considérables, débordant la ligne des côtes de 8 travers de doigt, il existe des adénopathies dans le creux sus-claviculaire gauche, le creux axillaire gauche, et le territoire inguinal gauche.

Les examens de laboratoire apportent les résultats suivants :

- globules rouges : 4 200 000/mm^3, anisocytose, poïkilocytose, anisochromie,
- globules blancs : 8 800/mm^3, la formule montre l'apparition d'éléments jeunes de la lignée granuleuse :
  leucoblastes : 4 %
  promyélocytes neutrophiles : 1 %
  myélocytes neutrophiles : 3 %
  métamyélocytes neutrophiles : 4 %
  Il existe 38 érythroblastes pour cent leucocytes,
- plaquettes : 640 000/mm^3 avec anisocytose plaquettaire.
- le bilan hépatique est subnormal,
- la ponction sternale est blanche.

Le malade est réhospitalisé pour la dernière fois en mai 70.

L'état général devient maintenant très mauvais.

L'hépatomégalie déborde la ligne des côtes de 13 cm selon l'axe vertical. Il existe une ascite, un diagnostic d'hypertension portale est évoqué.

Le tableau sanguin lui aussi s'aggrave considérablement :

- globules rouges : 3 300 000/mm^3,
- globules blancs : 142 000/mm^3, avec présence à la formule de tous les éléments jeunes de la lignée granuleuse :
  myéloblastes : 11 %
  promyélocytes neutrophiles : 3 %
  myélocytes neutrophiles : 11 %
  métamyélocytes neutrophiles : 14 %

myélocytes éosinophiles : 2 %
métamyélocytes éosinophiles : 1 %
polynucléaires neutrophiles : 45 %
lymphocytes : 10 %
monocytes : 3 %
Il existe 33 érythroblastes pour cent leucocytes,

- plaquettes : 150 000/mm^3,
- les tests hépatiques sont cette fois très perturbés :
  MAC LAGAN : 13
  KUNKEL ZINC : 26
  GROS : 1,4
  rouge colloïdal : +++
  Hanger : +++
- le rapport albumine/globuline égale 0,51
- l'uricémie est à 106 mg %.

Le 20.05.70, le malade décède dans un tableau gravissime d'hémorragies digestives hautes : hématémèses dont nous ne connaissons pas le point de départ, la vérification anatomique n'ayant pu être pratiquée. Le décès est survenu 1 an et 5 mois après la splénectomie.

L'exérèse chirurgicale de la rate a donc été réalisée chez ce malade devant un tableau de splénomégalie associée à une anémie sévère, probablement hémolytique, ne se corrigeant pas malgré de très fréquentes transfusions sanguines (le malade a reçu 6 purées globulaires pendant le premier mois d'hospitalisation). La splénectomie a permis de faire le diagnostic de l'affection et a eu une influence heureuse sur l'évolution de l'anémie en réduisant considérablement le rythme des transfusions.

OBSERVATION 3.

Monsieur B... A... a 69 ans lorsqu'il est hospitalisé au centre Georges-François Leclerc (Dijon) le 04.01.71.

Ce malade était suivi en externe au centre depuis le mois d'octobre 1970 pour un cancer de langue qui se présentait macroscopiquement comme une lésion marginale gauche intéressant la portion fixe de la langue et s'étendant vers la pente pharyngée. Ce cancer avait été traité par cobaltothérapie du 22.10.70 au 02.12.70 et il avait été donné pendant cette période une dose de 6 000 RT à la lésion et 4 500 RT aux ganglions.

L'hospitalisation du mois de janvier est provoquée par l'indication chirurgicale d'exérèse d'un noyau résiduel de la langue. L'examen clinique découvre une tumeur de l'hypochondre gauche atteignant l'ombilic dont le bilan va révéler la nature splénique :

- sur l'urographie intra-veineuse, image d'énorme rate débordant la ligne des côtes de 15 cm, refoulant le rein gauche,
- le lavement baryté permet lui aussi de suspecter la grosse rate marquant son empreinte sur l'angle gauche colique,
- enfin, la splénomégalie est affirmée par l'examen scintigraphique.

Dans la crainte d'une métastase éventuelle de la rate, une indication d'exérèse est alors posée. Les examens hématologiques pratiqués avant l'intervention donnent les résultats suivants :

- globules rouges : 4 500 000/mm^3, hématocrite : 36 %,
  V.G. 0,78, phm 23 $\mu\mu$ g,
  cchm 29 %, vgm 81 μ^3
- globules blancs : 7 900/mm^3, polynucléaires : 88 %,
  lymphocytes : 10 %, monocytes : 2 %,
- plaquettes : 276 000/mm^3;
- vitesse de sédimentation : 12 mm dans la première heure,
  34 mm dans la deuxième heure,
- le bilan de coagulation est normal.

Après une transfusion de purée de globules rouges, la splénectomie est réalisée le 18.01.71 par le Docteur GONIN :

> "l'exploration met en évidence très rapidement l'existence d'une volumineuse rate. Le foie paraît macroscopiquement normal. Le reste du ventre ne montre pas de lésionsévidentes. On procède à la splénectomie après avoir extériorisé assez facilement l'organe."

La rate pèse 1 180 grammes et mesure 27 x 15 x 4 cm dans ses plus grandes dimensions. Il existe, en outre, une petite rate

accessoire de 1 gramme. Le compte rendu de l'examen anatomopathologique de la pièce permet de porter le diagnostic.

> "Il s'agit d'une splénomégalie myéloïde :
> Sous une capsule épaissie et fibreuse, le tissu liénal est constitué par une pulpe rouge considérablement hyperplasiée et sur laquelle se détachent quelques rares follicules de MALPIGHI très souvent atrophiés.
> La pulpe rouge est en effet formée par une prolifération de myélocytes plus ou moins matures, constituant la trame de fond de la préparation. Cette dernière est tatouée par de nombreux petits îlots de polynucléaires, par des plages ou des trainées d'érythroblastes et par quelques mégacaryocytes... En d'autres points, c'est la myélofibrose qui devient prédominante, et les travées de sclérose jeune dissocient les sinus sans aucune systématisation.
> La petite rate accessoire est modifiée aussi par la métaplasie myéloïde." Dr BASTIEN (examen anatomopathologique n° 71-74)

Le lendemain de l'intervention, sans aucune transfusion, les globules rouges sont à 4 500 000/mm^3 et les plaquettes à 190 000/mm^3.

Les suites opératoires vont malheureusement être très troublées, d'abord par une hémorragie de paroi se poursuivant pendant 3 jours et débutant l'après-midi même de l'intervention, le drain abdominal ne ramenant dans le même temps qu'une quantité de sang peu importante (traitement : transfusions de 1 500 cm^3 de sang) ; puis par un choc hémorragique, avec émission d'un méloena important, qui emporte le malade le 23.01.71.

La survenue d'un décès rapide au 5ème jour après l'intervention n'a pas permis d'explorer cette splénomégalie myéloïde, et malheureusement la vérification anatomique n'a pu être réalisée.

TABLEAUX PRESENTANT 48 SPLENECTOMIES PRATIQUEES

POUR SPLENOMEGALIE MYELOIDE.

(45 cas de la littérature et 3 cas personnels)

Un premier tableau étudie :

- le sexe et l'âge des malades (âge à la date de l'intervention),
- l'année au cours de laquelle a été réalisée l'exérèse de la rate,
- le délai entre le diagnostic probable de la maladie et la splénectomie,
- les indications,
- le poids et la taille de la rate,
- la survie après l'intervention.

Un second tableau présente :

- la numération des éléments figurés du sang avant et après l'intervention et note dans les suites opératoires le développement éventuel ou la majoration d'une hépatomégalie.

Les cas de la littérature donnés selon l'ordre alphabétiques, sont étudiés dans les références bibliographiques :
5 - 20 - 24 - 31 - 43 - 45 - 49 - 52 - 63 - 65 - 78 - 83 - 85 - 90 - 93 - 94 - 96 - 104 - 110 - 113.

AUTEURS	N°	SEXE	AGE	ANNEES	DELAI ENTRE DIAGNOSTIC ET SPLENECTOMIE	INDICATIONS	POIDS ET/OU TAILLE	SURVIE
AUFSES								
cas 1	1	H	51 ans	1957	1 an	Hypertension portale	1 900 g	DCD 17 jours Thrombose portale
BRODSKY								
cas 1 (7) *	2	H	74 ans	1969	3 ans	Anémie hémolytique Thrombocytopénie	—	V 3 mois
cas 2 (8)	3	H	42 ans	1968	4 ans	Anémie hémolytique	—	DCD 9 mois Embolie pulmonaire
CLAUSEN								
cas 1	4	H	61 ans	1962	6 ans	Douleurs abdominales Compressions abdominales	2 380 g	DCD 5 ans Embolie pulmonaire Réticulosarcome
DECHAVANNE								
cas 1	5	F	61 ans	1969	4 mois	Anémie hémolytique	—	DCD 14 mois Tuberculose rénale
cas 2	6	F	42 ans	1969	7 mois	Anémie hémolytique Thrombocytopénie	850 g	V 16 mois
FISHMAN								
cas 1	7	F	57 ans	1958	3 ans	Anémie hémolytique Thrombocytopénie	835 g	DCD 4 ans
cas 2	8	H	67 ans	1960	1 mois	Hypertension portale	1 040 g	V 3 ans
cas 3	9	H	66 ans	1960	1 mois	Anémie hémolytique Thrombocytopénie	1 390 g	DCD 2 ans L.A. Myéloblastique
cas 4	10	H	48 ans	1962	4 mois	Anémie hémolytique Thrombocytopénie	1 540 g	DCD 3 mois Pyrexie

* la double numérotation éventuellement indiquée est celle des articles originaux.

AUTEURS	N°	SEXE	AGE	ANNEES	DELAI ENTRE DIAGNOSTIC ET SPLENECTOMIE	INDICATIONS	POIDS ET/OU TAILLE	SURVIE
FISHMAN								
cas 5	11	H	59 ans	1958	1 mois	Anémie hémolytique Thrombocytopénie	1 140 g	DCD 9 mois Pancytopénie
GALLAIS								
cas 1 (obs. 23)	12	F	32 ans	1957	0	Douleurs abdominales	950 g	DCD 4 ans 2 mois Hémorragie digestive Ulcère duodénal
cas 2 (obs. 28)	13	H	60 ans	1933	0	Anémie	—	DCD 48 heures
cas 3 (obs. 29)	14	H	16 ans	1962	0	Rupture traumatique	500 g	V 4 ans
GIRAUD								
cas 1	15	H	29 ans	1956	0	Douleurs abdominales	1 100 g	V 18 mois
GREEN								
cas 1	16	H	41 ans	1945	0	Syndrome de BANTI Thrombocytopénie	1 500 g	DCD 4 ans 7 mois Hémorragie digestive Gastrectomie pour ulcère duodénal
cas 2	17	H	40 ans	1947	0	Douleurs abdominales	1 500 g	V 4 ans 4 mois
cas 3	18	H	44 ans	—	0	Diagnostic	900 g	DCD 20 ans Accident vasculaire cérébral
cas 4	19	H	31 ans	1945	1 an	Syndrome de BANTI	20x18x8 cm	V 7 ans
cas 5	20	H	52 ans	1952	1 mois	Anémie hémolytique	2 400 g	V 2 mois

AUTEURS	N°	SEXE	AGE	ANNEES	DELAI ENTRE DIAGNOSTIC ET SPLENECTOMIE	INDICATIONS	POIDS ET/OU TAILLE	SURVIE
JACQUILLAT								
cas 1 (obs. 17)	21	H	37 ans	1948	0	Hématémèse Hypertension portale ?	2 400 g	V 13 ans
JENSEN								
cas 1	22	H	61 ans	1952	0	Thrombocytopénie	1 700 g 22x14x8 cm	DCD 6 ans
cas 2	23	H	48 ans	1956	0	Douleurs abdominales Anémie hémolytique Thrombocytopénie	4 600 g 48x37x28 cm	DCD 14 mois
cas 3	24	H	54 ans	1960	18 mois	Anémie hémolytique Thrombocytopénie	17x14x6x cm	DCD 2 mois Insuffisances hépatique et cardiaque
cas 4	25	F	70 ans	1961	7 ans	Anémie hémolytique Thrombocytopénie	25x18x13 cm	DCD 2 mois Bronchopneumopathie
cas 5	26	H	38 ans	1961	10 mois	Douleurs abdominales Anémie hémolytique Thrombocytopénie	25x16x10 cm	V 21 mois
cas 6	27	F	65 ans	1962	—	Anémie hémolytique Thrombocytopénie	1 400 g 22x14x9 cm	DCD 3 mois Gastrectomie Ulcère duodénal
[illegible]								
[illegible]	28	F	38 ans	—	0	Anémie	—	V 11 ans
[illegible]								
[illegible]	29	[illegible]	45 ans	1956	6 mois	Anémie hémolytique	—	V 3 mois

AUTEURS	N°	SEXE	AGE	ANNEES	DELAI ENTRE DIAGNOSTIC ET SPLENECTOMIE	INDICATIONS	POIDS ET/OU TAILLE	SURVIE
PERLES								
cas 1 (obs. 20)	30	H	50 ans	1960	3 mois	Anémie hémolytique	—	DCD 7 mois Bronchopneumopathie
cas 2 (obs. 33)	31	F	55 ans	1960	1 mois	Anémie hémolytique	—	DCD 4 ans 9 mois L.A. Myéloblastique
cas 3 (obs. 40)	32	H	48 ans	1955	4 mois	Anémie hémolytique	—	DCD 9 mois L.A. Myéloblastique
REQUIN								
cas 1 (obs. 39)	33	H	36 ans	1954	4 ans	—	1 500 g	V 10 ans
cas 2 (obs. 40)	34	H	56 ans	1960	3 ans	Douleurs et compression abdominales	2 500 g	DCD 2 ans 4 mois Embolie pulmonaire
cas 3 (obs. 41)	35	H	41 ans	1960	2 ans	Douleurs et compression abdominales	4 500 g	DCD 1 mois Thrombose portale
SANDUSKY								
cas 1 (obs. 54)	36	H	56 ans	—	0	Diagnostic	1 020 g	DCD 2 ans
SERRE								
cas 1	37	F	58 ans	1954	0	Anémie hémolytique Thrombocytopénie	1 200 g	V 5 ans 4 mois
SHINTON								
cas 1	38	H	60 ans	1952	18 mois	Pancytopénie	2 000 g	DCD 2 ans Gastrectomie Ulcère duodénal
cas 2	39	F	71 ans	1955	0	Douleurs abdominales	5 440 g	DCD 48 heures Choc hémorragique

AUTEURS	N°	SEXE	AGE	ANNEES	DELAI ENTRE DIAGNOSTIC ET SPLENECTOMIE	INDICATIONS	POIDS ET/OU TAILLE	SURVIE
SHINTON								
cas 3	40	H	58 ans	1956	7 mois	Anémie hémolytique	1 350 g	V 1 an
cas 4	41	F	66 ans	1956	2 ans	Douleurs et compression abdominales	7 650 g	DCD 24 heures Choc hémorragique
SULLIVAN								
cas 1	42	H	65 ans	1971	14 ans	Douleurs abdominales Hypertension portale	2 635 g	V 4 mois
VIDEBAEK								
cas 1	43	F	61 ans	1952	1 an	Thrombocytopénie	1 700 g	V 2 ans 6 mois
WETHERLEY MEIN								
cas 1	44	H	62 ans	1958	5 ans	Anémie hémolytique Thrombocytopénie	2 670 g	DCD 1 an 3 mois Cancer bronchique
cas 2	45	F	57 ans	1958	1 an	Anémie	4 490 g	DCD 4 mois
CAS PERSONNELS								
cas 1	46	F	48 ans	1970	1 an 3 mois	Anémie hémolytique Thrombocytopénie Hypertension portale	1 800 g 26x14x9 cm	V 4 ans
cas 2	47	H	68 ans	1968	0	Anémie Diagnostic	910 g 20x12x6 cm	DCD 1 an 5 mois Hématémèse
cas 3	48	H	70 ans	1971	0	Diagnostic	1 180 g 27x15x4 cm	DCD 5 jours Choc hémorragique Méloena

AUTEURS	N°	AVANT SPLENECTOMIE			APRES SPLENECTOMIE			
		G.R. et/ou Hb	G.B. (polynucléaires)	Plaquettes	G.R. et/ou Hb	G.B. (polynucléaires)	Plaquettes	Hépatomégalie signalée
AUFSES								
cas 1	1	6 g %	35 000	230 000	—	—	840 000	
BRODSKY								
cas 1 (7)	2	3 g %	2 000	94 000	9 g %	14 000	307 000	
cas 2 (8)	3	5,3 g %	7 450	177 000	6,8 g %	23 000	2 090 000	
CLAUSEN								
cas 1	4	3 150 000 10,4 g %	5 050 (3 700)	758 000	2 490 000 9,8 g %	30 800	—	+
DECHAVANNE								
cas 1	5	1 300 000 4,2 g %	16 000	160 000	4 000 000 12 g %	3 000	300 000	+
cas 2	6	2 400 000 5,4 g %	5 900	58 000	2 700 000	—	50 000	
FISHMAN								
cas 1	7	6,7 g %	10 000 (7 900)	10 000	9,7 g %	12 000 (10 800)	67 000	+
cas 2	8	7,7 g %	6 800	260 000	—	—	775 000	
cas 3	9	6,6 g %	2 950	27 000	9,9 g %	4 250	60 000	
cas 4	10	5 g %	2 400	24 000	5,3 g %	1 500	148 000	
cas 5	11	8,1 g %	45 000 (8 100)	65 000	9,8 g %	9 950 (7 500)	248 000	

AUTEURS	N°	AVANT SPLENECTOMIE			APRES SPLENECTOMIE			
		G.R. et/ou Hb	G.B. (polynucléaires)	Plaquettes	G.R. et/ou Hb	G.B. (polynucléaires)	Plaquettes	Hépatomégalie signalée
GALLAIS								
cas 1 (obs. 23)	12	—	—	—	4 090 000	19 000	380 000	
cas 2 (obs. 28)	13	3 100 000	7 500	—	—	—	—	
cas 3 (obs. 29)	14	—	—	—	4 850 000	6 600	380 000	
GIRAUD								
cas 1	15	—	—	—	6 800 000	18 200	1 600 000	
GREEN								
cas 1	16	2 700 000 7,4 g %	1 950 (1 400)	38 000	2 960 000 9,3 g %	14 800 (5 900)	450 000	+
cas 2	17	8,2 g %	12 000		5 700 000	35 900	1 490 000	+
cas 3	18	—	—	—	2 780 000 9,7 g %	21 700	300 000	+
cas 4	19	3 960 000 12,6 g %	2 750 (1 000)	540 000	4 290 000 12,3 g %	11 700 (8 200)	2 090 000	
cas 5	20	2 940 000 7,9 g %	2 900 (800)	26 000	3 640 000 10,8 g %	24 600 (7 300)	81 000	
JACQUILLAT								
cas 1 (obs. 17)	21	—	—	—	1 940 000	—	—	

AUTEURS	N°	AVANT SPLENECTOMIE			APRES SPLENECTOMIE			
		G.R. et/ou Hb	G.B. (polynucléaires)	Plaquettes	G.R. et/ou Hb et/ou hem.	G.B. (polynucléaires)	Plaquettes	Hépatomégalie signalée
JENSEN								
cas 1	22	6 500 000 13,5 g %	13 200	26 000	4 320 000 12,7 g %	25 000	149 000	+
cas 2	23	2 750 000 8 g %	10 300	119 000	3 620 000 10,8 g %	44 000	400 000	+
cas 3	24	1 770 000 7 g %	1 500	18 000	4 000 000	2 000	40 000	
cas 4	25	2 780 000 6,1 g %	5 500	41 000	10 g %	7 500	20 000	
cas 5	26	1 600 000 4,8 g %	1 500	13 000	12,3 g %	4 200	124 000	
cas 6	27	2 070 000 6,5 g %	10 500	38 000	10 g %	20 000	196 000	
NATHAN								
cas 1	28	—	—	—	36 %	40 000	587 000	+
PARAF								
cas 1	29	850 000	8 500 (5 100)	17 000	5 000 000	21 900 (10 900)	90 000	
PERLES								
cas 1 (obs. 20)	30	1 200 000	4 000	70 000	—	—	—	
cas 2 (obs. 33)	31	4 000 000 (T)	4 400 (3 100)	700 000	4 000 000	25 000 (12 000)	800 000	

AUTEURS	N°	AVANT SPLENECTOMIE			APRES SPLENECTOMIE			
		G.R. et/ou Hb et/ou hem.	G.B. (polynucléaires)	Plaquettes	G.R. et/ou Hb et/ou hem.	G.B. (polynucléaires)	Plaquettes	Hépatomégalie signalée
PERLES								
cas 3 (obs. 40)	32	1 900 000	5 800 (2 700)	84 000	2 900 000	1 400 (300)	115 000	
REQUIN								
cas 1 (obs. 39)	33	4 030 000	6 500 (3 900)	—	6 680 000	30 000 (20 400)	2 106 000	
cas 2 (obs. 40)	34	2 980 000	3 200 (750)	253 000	3 500 000	10 400 (4 200)	1 060 000	+
cas 3 (obs. 41)	35	4 400 000	11 200	268 000	3 700 000	35 000	1 050 000	
SANDUSKY								
cas 1 (obs. 54)	36	35 %	3 900	92 000	18 %	21 000	—	
SERRE								
cas 1	37	2 750 000	3 400	79 000	3 500 000	10 000	150 000	+
SHINTON								
cas 1	38	3 260 000 8,5 g %	1 850 (700)	73 000	10 g %	3 200 (3 000)	200 000	
cas 2	39	4 460 000	32 000	157 000	—	—	—	
cas 3	40	030 000 5,3 g %	4 000 (3 500)	182 000	7 g %	(3 000)	200 000	
cas 4	41	6 090 000 17,6 g %	30 000	—	—	—	—	

AUTEURS	N°	AVANT SPLENECTOMIE			APRES SPLENECTOMIE			
		G.R. et/ou Hb et/ou hem.	G.B. (polynucléaires)	Plaquettes	G.R. et/ou Hb et/ou hem.	G.B. (polynucléaires)	Plaquettes	Hépatomégalie signalée
SULLIVAN								
cas 1	42	10,4 g %	11 200	140 000	18 g %	21 600	700 000	
VIDEBAEK								
cas 1	43	6 500 000	13 200	26 000	4 000 000	20 000	100 000	
WETHERLEY MEIN								
cas 1	44	3,5 g %	600	70 000	11,1 g %	9 000	300 000	+
cas 2	45	10,4 g %	6 200	221 000	12 g %	20 000	200 000	+
CAS PERSONNELS								
cas 1	46	1 400 000	4 100 (3 100)	38 000	2 360 000 6,3 g %	13 400 (10 100)	1 092 000	+
cas 2	47	3 100 000	7 900 (5 000)	400 000	3 800 000	9 600 (3 800)	300 000	+
cas 3	48	4 500 000	7 900	276 000	—	—	—	

ANALYSE DES TABLEAUX ET COMMENTAIRES

1 - LE SEXE.

Sur ces 48 malades splénectomisés, on note une forte prédominance des hommes, 35 cas, alors qu'on ne relève que 13 cas féminins.

On sait pourtant que pour certains auteurs, la splénomégalie myéloïde touche les deux sexes de façon à peu près égale :

BOURONCLE et DOAN : 50 % d'hommes et 50 % de femmes.

Par contre, pour d'autres, il existe une légère prédominance masculine qui, peut-être, explique en partie la différence que nous avons notée :

BOUSSER : 59 % d'hommes,
JUST : 57 % d'hommes.

2 - L'AGE.

Pour ces 48 malades, le maximum de splénectomies survient pour une fourchette d'âges compris entre 50 et 70 ans, qui est aussi la fourchette d'âges de survenue la plus fréquente de la maladie.

Par contre, les malades splénectomisés avant 40 ans et après 70 ans sont, on le conçoit bien, beaucoup plus rares.

Age < 40 ans	= 7 cas
40 ans < âge < 50 ans	= 11 cas
50 ans < âge < 60 ans	= 12 cas
60 ans < âge < 70 ans	= 14 cas
Age > 70 ans	= 4 cas

3 - ETUDE DE LA SURVIE APRES SPLENECTOMIE.

- Moyenne de survie après splénectomie pour les malades décédés (30 cas).

Pour calculer cette moyenne de survie nous avons éliminé volontairement 5 cas pour lesquels le décès est survenu dans les quinze premiers jours post-opératoires et 1 cas pour lequel le décès est survenu 20 ans après la splénectomie.

La moyenne de survie est donc calculée seulement sur 24 cas. Elle est de 22 mois.

- Moyenne de survie après splénectomie pour les malades en vie au moment de la parution des publications les concernant (18 cas).

Nous n'avons pas calculé la moyenne de survie pour ces malades, le temps d'observation de l'évolution post-opératoire étant très différent selon les auteurs (de quelques mois à plusieurs années). Mais il convient de remarquer que la majorité des publications fait état de survies intéressantes à moyen et à long termes.

Ainsi sur ces 18 malades :

- 14 sont en vie après 1 an d'observation post-opératoire ;
- 10 sont en vie après 2 ans ;
- 8 sont en vie après 4 ans ;
- 3 vont bien 10 après l'intervention.

- Etude de la survie après splénectomie selon le sexe.

Pour 24 malades décédés :

- moyenne de survie pour 17 hommes = 21 mois
- moyenne de survie pour 7 femmes = 25 mois

En ce qui concerne les malades en vie lors de la parution des publications les concernant, de longues survies s'observent de façon à peu près égale dans les deux sexes.

- Etude de la survie en fonction du délai écoulé entre le diagnostic de la maladie et la splénectomie.

Nous avons étudié cette survie dans 23 cas décédés (en éliminant toujours les 5 décès post-opératoires, le décès à 20 ans et

1 cas où il n'est pas possible d'apprécier la date du diagnostic).

- 13 malades ont été opérés soit dès le diagnostic porté, soit dans la première année qui a suivi le diagnostic.
Moyenne de survie = 26 mois.

- 10 malades ont été opérés plus d'un an après le diagnostic.
Moyenne de survie = 19 mois.

- 6 malades ont été opérés plus de trois ans après le diagnostic.
Moyenne de survie = 27 mois.

La comparaison des deux premières moyennes de survie peut indiquer que l'on aurait intérêt à faire pratiquer la splénectomie, quand indication il y a, tôt dans l'évolution de la maladie avant que l'état général du sujet n'ait été détérioré. Cette impression, probablement exacte dans certains cas, doit être tempérée par l'examen des première (malades opérés dans la 1ère année) et troisième (malades opérés 3 ans après le diagnostic) moyennes de survie qui nous paraissent intéressantes en ce qu'elles sont à peu près identiques. Cette constatation n'est pas paradoxale, car en fait les 13 premiers malades et les 6 derniers forment une série homogène ; ils sont tous au même stade de la maladie : celui des complications. La différence entre les délais écoulés peut s'expliquer de deux façons :

- ou bien la maladie, bien tolérée jusque là, n'avait pas poussé le malade à consulter ;

- ou bien certaines splénomégalies myéloïdes se compliquent plus précocément que d'autres.

Mais de toute façon, l'apparition des complications marque un tournant fondamental de l'évolutivité de ce syndrome myéloprolifératif et pour tous les malades atteignant ce stade, quel que soit le délai d'observation antérieure mais en fonction du moyen thérapeutique choisi (ici la splénectomie), la moyenne de survie devient alors identique.

4 - ETUDE DES INDICATIONS DE SPLENECTOMIE PORTANT SUR 47 CAS.

Il convient de remarquer d'emblée que pour un certain nombre de malades la splénectomie a été proposée pour plusieurs indications à la fois.

Les indications de splénectomie pour ces malades sont dans

un ordre de fréquence décroissante :

- anémie, 27 cas (dont 22 cas d'anémie hémolytique certaine),
- thrombocytopénie, 18 cas,
- syndrome douloureux abdominal et/ou splénique et/ou syndrome de compression abdominale) 11 cas,
- hypertension portale, 5 cas,
- en vue du diagnostic, 3 cas,
- syndrome de BANTI, 2 cas,
- rupture traumatique, 1 cas.

Nous reviendrons en détail sur ces différentes indications dans la dernière partie de ce texte.

5 - RESULTATS DE LA SPLENECTOMIE EN FONCTION DES DIFFERENTS TYPES D'INDICATION.

- Résultats des splénectomies pratiquées pour anémie (27 cas).

Ces résultats sont appréciés à propos de 25 cas, 2 cas n'étant pas interprétables. Les résultats ont été notés en :

Bonne amélioration : quand après l'intervention le taux d'hémoglobine dépasse 10 g % et/ou quand le nombre de globules rouges dépasse 3 500 000/mm^3, et quand ces paramètres se maintiennent plusieurs mois sans transfusion.

Amélioration : quand après l'intervention le taux d'hémoglobine dépasse 10 g % et/ou quand le nombre de globules rouges dépasse 3 500 000/mm^3, mais quand ces paramètres ne se maintiennent qu'au prix de quelques transfusions,
ou quand après l'intervention, le taux d'hémoglobine s'élève mais sans atteindre 10 g % et/ou quand le nombre des globules rouges s'élève sans atteindre 3 500 000/mm^3.

Pas d'amélioration : quand après l'intervention l'anémie demeure inchangée.

Bonne amélioration = 11 cas,
Amélioration = 11 cas,
pas d'amélioration = 3 cas.

- Résultats des splénectomies pratiquées pour thrombocytopénie (18 cas).

Les résultats ont été notés en :

Bonne amélioration : quand on observe une remontée durable des plaquettes à un nombre supérieur à 200 000/mm^3,

Amélioration : quand on observe une remontée durable des plaquettes à un nombre inférieur à 200 000/mm^3,

Pas d'amélioration : quand il n'y a pas de remontée du nombre des plaquettes ou que cette remontée est transitoire.

Bonne amélioration = 8 cas,
Amélioration = 7 cas,
Pas d'amélioration = 3 cas.

- Résultats des splénectomies pratiquées pour syndrome douloureux abdominal et/ou splénique et/ou syndrome de compression abdominale (11 cas).

Sur ces 11 cas, on note :

- 8 bons résultats avec disparition de la symptomatologie abdominale ;
- 3 décès post-opératoires précoces au bout de 24 heures, 48 heures et 1 mois.

Le poids moyen des rates enlevées pour cette indication est de 3 300 grammes.

Les 3 décès post-opératoires précoces sont survenus après exérèse de rates monstrueuses pesant respectivement :
4 500 grammes, 5 440 grammes, 7 650 grammes (1960 - 1955 - 1956).

- Résultats des splénectomies pratiquées pour hypertension portale (5 cas).

Sur ces 5 cas, on note :

- 4 bons résultats avec disparition des hémorragies digestives et des varices oesophagiennes ;
- 1 décès post-opératoire précoce.

Le poids moyen des rates enlevées pour cette indication est de 2 150 grammes.

6 - ACTION DE LA SPLENECTOMIE SUR LES ELEMENTS FIGURES DU SANG QUELLE QUE SOIT L'INDICATION.

- Action de la splénectomie sur le nombre de globules rouges circulants et/ou sur la quantité d'hémoglobine circulante.

Sur 34 cas dans lesquels ces paramètres sont connus avant et après splénectomie, on note après splénectomie :

-augmentation du nombre de globules rouges et de la quantité d'hémoglobine : 26 cas ;

- stabilité : 3 cas ;

- baisse du nombre des globules rouges ou de la quantité d'hémoglobine : 5 cas.

- Action de la splénectomie sur le nombre de plaquettes circulantes.

Sur 34 cas dans lesquels ce nombre est connu avant et après l'intervention, on note après splénectomie :

- augmentation du nombre de plaquettes : 26 cas ;
- stabilité de ce nombre : 6 cas ;
- baisse du nombre des plaquettes : 2 cas seulement.

- Action de la splénectomie sur le nombre de globules blancs circulants.

Sur 34 cas dans lesquels ce nombre est connu avant et après l'intervention, on note après splénectomie :

- augmentation du nombre des globules blancs (au moins doublé) : 21 cas ;
- stabilité de ce nombre : 10 cas ;
- baisse du nombre de globules blancs : 3 cas seulement.

- Action de la splénectomie sur le nombre de polynucléaires circulants.

Sur 15 cas dans lesquels ce nombre est connu avant et après l'intervention, on note après splénectomie :

- augmentation du nombre de polynucléaires circulants (au moins doublé) : 10 cas ;

- stabilité de ce nombre : 4 cas ;
- baisse du nombre de polynucléaires : 1 cas seulement.

N.B. : Les résultats chiffrés de ce dernier paragraphe (6) appellent quelques remarques :

- En fonction des auteurs, il existe une grande différence de temps écoulé entre la splénectomie et la première numération formule publiée après splénectomie (le temps écoulé variant de quelques jours à quelques mois). Ainsi, nous regroupons dans la même série des résultats à moyen terme et des résultats à court terme.

- Ces résultats en raison de leurs caractères simplifiés ne tiennent pas compte d'un élément fondamental, leur évolution dans le temps.

- Ces deux premières remarques ne permettent donc pas de conclure formellement quant à l'influence de la splénectomie sur l'hématopoïèse globale dans la splénomégalie myéloïde. Par contre, il est intéressant de noter que :

- Très rares sont les cas où la splénectomie déprime de façon nette l'élément circulant d'une lignée myéloïde :
  - 5 cas sur 34 pour les érythrocytes,
  - 2 cas sur 34 pour les thrombocytes,
  - 1 cas sur 15 pour les granulocytes.
- Très fréquents sont les cas où la splénectomie augmente de façon nette l'élément circulant d'une lignée myéloïde :
  - 26 cas sur 34 pour les érythrocytes,
  - 26 cas sur 34 pour les thrombocytes,
  - 10 cas sur 15 pour les granulocytes.
- Dans un certain nombre de cas les éléments circulants restent stables après la splénectomie :
  - 3 cas sur 34 pour les érythrocytes,
  - 5 cas sur 34 pour les thrombocytes,
  - 4 cas sur 15 pour les granulocytes.

Il semble donc que dans la grande majorité des cas étudiés ci-dessus, la splénectomie n'a pas entrainé de déficit grave de l'hématopoïèse, érythropoïèse en particulier. Cette constatation va à l'encontre de la théorie qui a longtemps prévalu et qui prévaut encore pour

certains, selon laquelle la métaplasie myéloïde splénique dans l'ostéo-myélofibrose constitue un élément hématopoïétique important qu'il faut à tout prix respecter. Nous reviendrons plus loin sur cet important aspect de la conduite à tenir en consacrant un paragraphe d'un prochain chapitre.

7 - THROMBOCYTOSES APRES SPLENECTOMIE.

Dans 39 cas, le nombre des plaquettes est connu après l'intervention.

Dans 13 cas (soit à peu près le 1/3 des cas), il est supérieur à 500 000/mm^3.

Dans 8 cas (soit à peu près le 1/5 des cas), il est supérieur à 1 000 000/mm^3.

Pour ces 8 derniers cas :

- dans 2 cas seulement, la numération plaquettaire était anormalement basse avant l'intervention et cette thrombopénie était pour une part l'indication de splénectomie. Dans les 6 autres cas, les plaquettes étaient normales.

- dans 4 cas, cette hyperthrombocytose s'est accompagnée d'accidents thrombo-emboliques graves, qui une fois (c'est le cas de notre première observation) mirent en danger les jours de la malade et qui 3 fois furent la cause de la létalité. Pour ces 4 cas, il y avait une thrombose portale et 3 embolies pulmonaires.

8 - POLYGLOBULIE APRES SPLENECTOMIE.

Dans 2 cas seulement il a été noté un chiffre de globules rouges dépassant 6 000 000/mm^3 (le cas 15 et le cas 33).

Dans les 2 cas, le chiffre de globules rouges avant l'intervention était normal.

Dans les 2 cas, cette tendance polyglobulique s'est accompagnée d'une hyperthrombocytose et dans les deux cas un traitement par phosphore radioactif fut administré.

Enfin, dans les 2 cas cette polyglobulie semble être signe

d'un bon pronostic puisque le cas 15 est en vie et va bien 18 mois après l'intervention et que le cas 33 est toujours en vie 10 ans après celle-ci.

9 - HEPATOMEGALIE APPARAISSANT OU SE MAJORANT APRES SPLENECTOMIE (à propos de 43 cas, les 5 décès précoces étant éliminés).

L'hépatomégalie se développe dans 15 cas sur 43.

Mais si l'on envisage les 29 cas ayant dépassé 1 an d'évolution, qu'ils soient décédés au moment de la publication les concernant ou en vie à cette date, dans 14 cas, c'est à dire dans la moitié d'entre eux, on voit se développer une hépatomégalie importante qui augmente régulièrement.

Si l'on considère, au contraire, les cas dont le temps d'observation post-opératoire ne dépasse pas 1 an, 1 seule fois on note l'apparition d'une hépatomégalie.

Envisageons maintenant la moyenne de survie après splénectomie des malades décédés présentant une hépatomégalie et la moyenne de survie après splénectomie des malades décédés ne présentant pas d'hépatomégalie :

- malades décédés présentant une hépatomégalie (11 cas)
  moyenne de survie = 52 mois ;
- malades décédés ne présentant pas une hépatomégalie (14 cas)
  moyenne de survie = 17 mois.

Ces constatations chiffrées doivent être lues en ayant à l'esprit que dans quelques observations qui ne mentionnent pas d'hépatomégalie, il n'est pas possible de savoir si cette hépatomégalie n'existait pas ou si les auteurs ne l'ont pas notée volontairement.

Néanmoins, il paraît certain que l'hépatomégalie se développe volontiers après splénectomie dans les splénomégalies myéloïdes. Cette hypertrophie du foie n'est généralement pas précoce, dans notre tableau on ne note qu'une seule fois son apparition dans la première année qui suit la splénectomie.

Dans les évolutions prolongées, elle est au contraire habituelle. Ainsi, pour 15 malades ayant une survie supérieure à 3 ans, elle est présente 9 fois, c'est à dire dans 3/5 des cas.

En outre sa survenue n'est pas à proprement parler une

complication puisque la moyenne de survie post-splénectomie des malades décédés porteurs d'une hépatomégalie est bien supérieure à la moyenne de ceux qui n'en présentait pas.

Ainsi nous paraît-il plus logique de ne pas considérer comme une complication une hépatomégalie se développant dans les suites d'une splénectomie pour splénomégalie myéloïde, mais comme une modalité évolutive habituelle d'autant plus fréquente que la survie est plus longue et par conséquent ne comportant pas en elle même une valeur pronostique fâcheuse.

10 - COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES PRECOCES EN DEHORS DES THROMBOCYTOSES.

Dans les observations que nous avons consultées, nous avons retrouvé 16 cas de complication, survenant chez 11 malades. Mais là encore peut-être n'ont-elles pas été toutes mentionnées.

Nous avons relevé :

- 2 abcès sous-phréniques avec dans un cas, décès au 17ème jour post-opératoire, dans l'autre au bout d'un mois ;
- 2 pneumopathies qui ont bien évolué ;
- 3 pyrexies ;
- 2 épanchements pleuraux gauches ;
- 2 thromboses portales ayant entrainé des décès au 17ème jour et au premier mois post-opératoires ;
- 3 chocs hémorragiques ayant entraîné 3 décès au cours des 5 premiers jours post-opératoires.

11 - CAUSES DES DECES.

Les causes des trente décès ne sont pas toujours rapportées par les auteurs de façon précise. Mais nous avons noté :

- en ce qui concerne donc les 5 décès post-opératoires précoces :
  - 1 est survenu par abcès sous-phrénique associé à une thrombose portale ;
  - 3 sont survenus au décours de chocs hémorragiques.
- en ce qui concerne les décès plus tardifs, de très nombreuses

causes de létalité ont été signalées ; et ainsi, on trouve des décès par :

- réticulosarcome, 1 cas,
- tuberculose rénale, 1 cas,
- pancytopénie, 1 cas,
- accident vasculaire cérébral, 1 cas,
- insuffisance cardiaque et hépatique, 1 cas,
- syndrome infectieux avec pyrexie, 1 cas,
- bronchopneumopathie, 2 cas.

Mais il existe aussi des causes de mortalité qui reviennent de façon plus fréquentes :

- Tout d'abord les accidents thrombotiques, 4 cas :
  - embolie pulmonaire, 3 cas, et 2 fois le nombre des plaquettes dépassait 1 000 000/mm^3 ;
  - thrombose portale, 1 cas pour lequel le nombre des plaquettes dépassait aussi 1 000 000/mm^3.
- Puis les leucoses aiguës myéloblastiques, 3 cas.

Et si ces deux premières causes de mortalité fréquentes n'étonnent pas, la première représentant un accident classique des splénectomies en général et la deuxième étant un mode évolutif terminal habituel des splénomégalies myéloïdes, par contre, nous avons été frappés de relever :

- Quatre décès directement liés à un ulcère gastroduodénal, révélé dans les 4 cas par des hémorragies digestives hautes ou basses qui dans 1 cas emportèrent le malade, les 3 autres décès étant survenus dans les suites immédiates de la gastrectomie pratiquée.

Il convient de rappeler ici le décès de notre deuxième malade survenu au cours d'hématémèses graves, et pour lequel nous n'avions pu connaître le point de départ de l'hémorragie.

MISE EN PARALLELE DES RESULTATS ET DES COMMENTAIRES DE NOTRE TABLEAU AVEC CEUX DE LA LITTERATURE.

1 - SPLENECTOMIE DANS LA SPLENOMEGALIE MYELOIDE ET INFLUENCE DU SEXE.

Nous avons déjà remarqué qu'il existait dans la série que nous présentons une forte prédominance des hommes qui représentent environ les 3/4 des sujets.

SILVERSTEIN et REMINE (1974) font état de 29 splénectomies chez 210 splénomégalies myéloïdes traitées entre 1960 et 1970. Dans cette série où les deux sexes sont à peu près également représentés, il existe néanmoins une petite prédominance des hommes qui sont 16 pour 13 femmes seulement. Mais surtout, cette publication insiste sur plusieurs éléments liés au sexe :

- Il existerait un bien meilleur pronostic pour les femmes :

- pour les malades en vie, la moyenne de survie après splénectomie est de 7 ans pour les femmes contre 2 ans pour les hommes, et pour les malades décédés, la moyenne de survie est de 2,1 ans pour les femmes et 1,9 an pour les hommes ;

- les longues survies sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes : 50 % des femmes sont en vie 5 ans après la splénectomie alors que seulement 2 hommes sur 16 sont en vie 2 ans après l'intervention ;

- les complications post-opératoires frappent 50 % des hommes contre 23 % des femmes seulement, et les décès post-opératoires

précoces surviennent 3 fois sur 4 cas chez les hommes.

- Il existe pour les deux sexes des différences notables dans les indications de splénectomie. C'est ainsi que 6 hommes sur 16 sont opérés pour anémie hémolytique alors que cette indication n'est rencontrée pour aucune des 13 femmes.

Dans notre série, il existe effectivement pour les malades décédés une moyenne de survie un peu meilleure pour les femmes, 25 mois ; que pour les hommes, 21 mois. Par contre, les longues survies sont observées dans les deux sexes de façon à peu près égale si l'on tient compte de leur différence numérique : 13 hommes et 6 femmes survivent plus de 4 ans après l'intervention.

Et pour nous, les deux sexes sont aussi égaux lors des évolutions défavorables :

- décès post-opératoires précoces : 3 hommes, 2 femmes ;
- complications post-opératoires : 11 hommes, 4 femmes ;

(en tenant toujours compte de leur différence numérique).

Enfin, pour les indications, nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre les sexes et en particulier, chez les hommes comme chez les femmes l'hémolyse est l'accident évolutif qui le plus souvent conduit à proposer l'intervention.

2 - SPLENECTOMIE DANS LA SPLENOMEGALIE MYELOIDE ET SURVIE APRES L'INTERVENTION.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature que nous avons consultée une estimation chiffrée de la moyenne de survie après splénectomie. Mais nous pouvons comparer les moyennes de survie, pour tous les malades décédés, publiées dans les principales séries de la littérature, avec la moyenne de survie après splénectomie que nous avons calculées pour les 13 malades décédés pour lesquels l'intervention avait été réalisée soit de première intention, soit dans la première année qui avait suivi le diagnostic. Cette moyenne est de 26 mois.

Et l'on s'aperçoit que ces 26 mois correspondent exactement aux moyennes de survie globales publiées par de nombreux auteurs.

Ainsi :

- pour CROIZAT, dans la thèse de DRAPIER (1957), la moyenne de survie est de 25 mois ;
- pour BOURONCLE et DOAN (1962), elle est de 2 ans 3 mois, soit 27 mois ;
- pour BOUSSER, dans la thèse de PERLES (1966), elle est de 2 ans 2 mois, soit 26 mois.

Ces constatations entrent dans l'opinion que partagent de nombreux auteurs (GREEN, SHINTON, JENSEN, REQUIN, FISHMAN, BOURONCLE) qui veut que la splénectomie, si elle est capable d'apporter une solution thérapeutique valable pour un certain nombre de complications, n'influe pas sur l'évolution générale de la maladie.

Plus récemment, MORGENSTERN et surtout GOMES, REMINE et SILVERSTEIN écrivent que pour leurs malades, la splénectomie semble avoir une influence heureuse sur l'histoire naturelle de la myélofibrose en allongeant le temps de survie. Et ainsi, ces derniers auteurs étudient l'évolution de leurs 16 malades traités par splénectomie et la comparent avec l'évolution de leurs 73 malades traités uniquement médicalement.

A 30 mois d'évolution :

- la probabilité de survie des premiers est de 80 %,
- celle des seconds est de 54 %.

Et à 48 mois d'évolution :

- la probabilité de survie des premiers est de 50 %,
- celle des seconds de 34 % seulement.

Pour clore ce paragraphe, citons l'opinion de MORGENSTERN (The American Journal of Surgery, 1971, 122, P. 292) :

> "Certainly splenectomy is not curative, but it most definitely can be palliative. Moreover, by decreasing the need for transfusions and steroids, alleviating the hypermetabolic state, and removing the mechanical burden of a massively enlarged spleen, the progression of the disease may be delayed considerably. In this sense it can be said to have some effect on the natural history of the disease, although the basic myeloproliferative disorder is still present."

Nous ne comparons pas maintenant les indications de la splénectomie et leurs résultats que nous avons rencontrés dans notre travail avec ceux de la littérature puisque nous consacrons toute la

dernière partie de notre texte à cette étude. Envisageons donc l'action de la splénectomie sur les éléments figurés du sang, quelle que soit l'indication qui l'a motivée.

3 - SPLENECTOMIE DANS LA SPLENOMEGALIE MYELOIDE ET ELEMENTS FIGURES DU SANG.

Rappellons d'abord les commentaires que nous avons déjà notés à ce propos.

Il nous semble que dans la grande majorité des cas la splénectomie n'a pas entraîné de déficit grave de l'hématopoïèse quelle que soit la lignée myéloïde envisagée, et que bien au contraire, elle a favorisé l'augmentation des éléments circulants sanguins. Nous pouvons d'ailleurs rappeller ici que dans les 48 cas que nous avons étudiés, 1 seul décès (le cas n° 11 : cas 5 de FISHMAN) est dû à une pancytopénie survenue dans la première année qui a suivi l'ablation de la rate.

Cette opinion a d'ailleurs été énoncée par de nombreux auteurs :

- GREEN d'abord (The New England Journal of Medicine, 1953, 248, P. 218) :

> "Comparison of preoperative blood values with those obtained at intervals after the operation did not suggest that splenectomy resulted in decreased blood formation. Splenectomy was often followed by a striking increase in the white-cell and platelet counts and in the number of nucleated red cells in the peripheral blood."

- WETHERLEY-MEIN en 1962 présente deux cas de myélofibrose compliqués d'anémie (cas 44 et 45). Dans les deux cas les explorations isotopiques par le 59 Fer montrent après splénectomie une importante augmentation de l'utilisation du fer et l'apparition d'un pic sacré qui n'existait pas avant l'intervention. Ces observations lui permettent de conclure que l'augmentation des globules rouges après splénectomie est liée directement à une augmentation de l'érythropoïèse plus qu'à la disparition de l'hémolyse, au moins en ce qui concerne le deuxième cas dans lequel l'épreuve de durée de vie des hématies au 51 Chrome était normale. Dans le premier cas rapporté, il existe en outre une étroite corrélation entre les constatations isotopiques et histologi-

ques : chez ce patient en effet les éléments cellulaires de la lignée érythrocytaire sont beaucoup plus nombreux dans la biopsie osseuse pratiquée après l'intervention que dans celle pratiquée avant. Il est bien certain que ce dernier argument est sujet à caution en raison du caractère localisé des biopsies, mais son rapprochement avec les conclusions de l'étude du radiofer est troublante. Il paraît, en tout cas, sur la vue de ces observations, particulièrement intéressant d'étudier systématiquement les biopsies osseuses avant et après splénectomie en les classant, en fonction de leur richesse respective en éléments myéloïdes et en éléments ostéofibreux, selon les 4 stades histologiques proposés par JACQUILLAT ou selon les 5 groupes de PITCOCK.

- JENSEN (1964) qui ne considère comme risque important que le risque opératoire.

- enfin MORGENSTERN (1971) pour ses 19 cas ne déplore aucun problème d'anémie aplasique ou de granulocytopénie post-opératoires.

Il n'est pas possible de mieux préciser les conséquences directes de la splénectomie sur l'hématopoïèse car nos connaissances actuelles sont extrêmement réduites à propos de la physiologie de la rate normale et à fortiori à propos de celle concernant la rate pathologique. En introduction d'un article récent DIEBOLD (1972) annonce clairement le problème :

> "Les fonctions et la physiologie de la rate sont actuellement si imparfaitement connues que ce viscère reste pour nous aussi mystérieux qu'il l'était pour GALIEN."

Rappellons donc simplement quelques éléments, discutés d'ailleurs, de physiologie et de physiopathologie attribués à la rate et intéressant ses rapports avec l'hématopoïèse médullaire :

- élaboration d'un facteur splénique de stimulation de l'érythropoïèse ou au contraire élaboration d'un facteur d'inhibition de celle-ci (KRZYSMOWSKI 1961) ;
- inactivation de l'érythropoïétine du rein ;
- fonction d'adiabase ;
- pour CROSBY fonction de contrôle de finition des érythrocytes matures;
- HITTMAIR (1969) classe les altérations des fonctions de la rate en hyposplénisme dont la splénectomie réalise un modèle presque

expérimental, en hypersplénisme, et en dysplénisme défini comme un mauvais fonctionnement de la rate qui retrouverait chez l'adulte certaines de ses activités embryonnaires avec, en particulier, une inhibition de la formation cellulaire de la moelle osseuse. Cette dernière hypothèse apporte une explication séduisante aux observations de WETHERLEY-MEIN;

- un seul élément semble certain : la faible part que prend la rate dans l'hémolyse normale, 10 à 15 % seulement des hématies y sont détruites (hémocatérèse), l'hémolyse pathologique étant le fait de plusieurs organes mais la rate joue alors le rôle capital. L'hémolyse intrasplénique paraît sous la dépendance de trois facteurs (DIEBOLD) :

. la morphologie et la dynamique des territoires microvasculaires de la pulpe rouge,

. la présence d'histiocytes aux propriétés macrophagiques très développées,

. enfin la déformabilité des hématies.

4 - SPLENECTOMIE ET THROMBOCYTOSE - SPLENECTOMIE ET POLYGLOBULIE.

Il ressort de notre tableau que dans 13 cas sur 39 (1/3 des cas) le nombre des plaquettes après splénectomie est supérieur à 500 000/mm^3 et que dans 8 cas (1/5 des cas) il a dépassé 1 000 000/mm^3. La thrombocytose après splénectomie est effectivement un accident classique et sans en reprendre l'analyse générale, il paraît intéressant de souligner quelques points.

La fréquence de la thrombocytose est difficile à apprécier. Certains auteurs en effet, REQUIN (1965), BERNARDOU (1968) pensent qu'elle survient avec prédilection chez les myélofibroses splénectomisées ; d'autres, au contraire, en soulignent la relative rareté, et ainsi 2 malades sur les 19 de MORGENSTERN et 1 malade sur les 29 de BOURONCLE présentent une hyperplaquettose dépassant 1 000 000/mm^3 après l'intervention.

BOUSSER insiste sur l'importance du nombre de plaquettes avant l'intervention : quand ce nombre est normal et à fortiori augmenté le risque de thrombocytose paraît beaucoup plus grand. En effet, dans les 8 cas à plus de 1 000 000 de plaquettes par mm^3 que nous rapportons, 6 fois les plaquettes étaient normales en période pré-opératoire.

BRODSKY (1972) démontre l'intérêt de l'étude, au cours du bilan pré-opératoire, de la cinétique des plaquettes marquées par la 75 Sélénométhionine en utilisant deux paramètres : la survie des plaquettes exprimée en jour (normalité : 7 à 11 jours) et le "turn-over" plaquettaire exprimé en plaquettes/µl/jour. Lorsque la survie des plaquettes est normale et que leur "turn-over" est augmenté, il y a toute chance de voir apparaître une thrombocytose dans les suites de la splénectomie.

GOMES (1969) écrit que dans la majorité des cas une thrombocytose suit l'intervention, atteint son apogée aux alentours de la seconde semaine, et diminue ensuite régulièrement, les thrombocytoses persistantes étant rares. Cette notion va à l'encontre des cas que nous avons rapportés car cinq fois (cas 15, 17, 19, 33, 46) les plaquettes dépassent 1 000 000/mm^3 plus d'un an après l'exérèse de la rate.

Plusieurs auteurs estiment que le nombre de plaquettes et le risque de thrombose n'augmentent pas de façon proportionnelle, c'est dire l'intérêt que l'on doit apporter au bilan de coagulation comprenant au moins la thromboélastographie et les épreuves d'adhésivité plaquettaire. Pour nous, néanmoins, le risque de thrombose paraît grand et 4 des 5 cas précités ont présenté des accidents graves : embolie pulmonaire ou pyléphlébite.

Enfin, on retrouve chez plusieurs malades (cas 15, 17, 19, 23) le tableau hémorragique classique des thrombocytoses associant épistaxis, gingivorragies, saignements prolongés après avulsions dentaires voire hémorragies digestives sans lésions évidentes du tractus.

Sur le plan thérapeutique tous les auteurs proposent l'utilisation de l'héparine en période post-opératoire, puis à la demande. En cas de persistance de l'hyperplaquettose et lorsqu'elle s'accompagne d'accidents thrombotiques, on est en droit de proposer des traitements plus agressifs : par le 32 Phosphore, en étant particulièrement prudent, car selon BERNARDOU (1968) la durée d'efficacité de la cure, pour les malades porteurs d'une ostéomyélosclérose, paraît plus courte et fait courir le risque de multiplier les doses. Une chimiothérapie antimitotique peut être alors utilisée : MYLERAN ou VERCYTE.

La <u>polyglobulie</u> après ablation de la rate est beaucoup moins fréquente que l'hyperplaquettose. Nous n'en avons retrouvée que 2 cas (cas 15 et 33) sur les 48 étudiés. Cette notion de rareté est confirmée

par la littérature, les auteurs anglosaxons ayant publié de grandes séries n'en font pas état (BOURONCLE, NAKAI, GOMES). Notons simplement que cette complication survient essentiellement lorsque la splénectomie est pratiquée pour des malades non anémiques (DAMESHEK, CROIZAT, BOUSSER), et qu'elle s'accompagne volontiers d'une hyperplaquettose et d'une hyperleucocytose (GIRAUD, BERTRAND et IZARN).

Le traitement par le 32 Phosphore a donné dans tous ces cas de bons résultats.

5 - SPLENECTOMIE ET DEVELOPPEMENT D'UNE HEPATOMEGALIE.

Le développement d'une hépatomégalie massive est pour de nombreux auteurs une complication classique de la splénectomie pour ostéomyélofibrose (BOUSSER, JACQUILLAT, CROIZAT). Pour d'autres cette complication est rarement rencontrée : MORGENSTERN 2 cas pour 19 malades et BOURONCLE 1 cas pour 29.

Par ailleurs, l'hépatomégalie fait partie du tableau clinique habituel de la maladie. Elle existe au premier examen dans 79 % des cas pour BOUSSER et DAO, dans 77 % des cas pour SILVERSTEIN, mais elle n'est vraiment monstrueuse que dans 3 % des cas pour BOURONCLE et DOAN.

Sur 43 cas que nous avons colligés, une hépatomégalie se développe chez 15 patients après la splénectomie, c'est à dire pour 34 % d'entre eux, ce qui paraît très fréquent par rapport aux chiffres que nous venons de citer. Mais il faut bien se souvenir que dans un seul cas le foie a grossi de façon précoce dans la première année qui a suivi l'intervention.

En somme, le développement d'une hépatomégalie après exérèse de la rate pour myélofibrose n'est généralement pas une complication précoce de ce geste thérapeutique. Son développement est surtout le fait des malades présentant une longue survie et par conséquent n'est pas entâché d'un pronostic fâcheux, mais il reste probable que les foies monstrueux atteignant le pubis et débordant la ligne médiane se rencontrent électivement chez les splénectomisés (JACQUILLAT).

6 - SPLENECTOMIE ET AUTRES COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES. DECES POST-OPERATOIRES PRECOCES (avant le 1er mois).

Dans 11 observations que nous avons colligées (soit 22 % des malades) sont rapportées 14 complications post-opératoires dont nous avons dressé antérieurement la liste. Ce pourcentage peut paraître un peu faible quand on le compare avec ceux trouvés dans la littérature :

- BOURONCLE 29 % de complications,
- SILVERSTEIN et REMINE (1974) trouvent des pourcentages significativement différents chez les hommes 50 % et chez les femmes 23 %.

Mais nous avons déjà précisé que ces accidents post-chirurgicaux n'avaient peut-être pas été mentionnés systématiquement.

Ces complications ne semblent pas être spécifiques de la myélose aleucémique mégacaryocytaire, mais sont le fait de toutes les exérèses de rates tumorales. Celles que nous avons notées sont rapportées par la plupart des auteurs. Elles peuvent être classées en complications locales, de voisinage, de système ou générales ou selon GAILLARD (1964) :

- suites fébriles : pyrexie de causes indéterminées (sont évoqués le rôle du pancréas traumatisé, celui de la résorption de l'inévitable épanchement hématique de la loge splénique). Nous en avons retrouvé 3 cas,
- complications infectieuses, nous avons noté 2 abcès sous-phréniques, 2 pneumopathies, 2 épanchements pleuraux gauches,
- complications d'ordre général, comprenant en particulier les reprises hémorragiques du lit splénique, les hémorragies digestives (3 cas) et les thromboses (2 cas).

Ces complications n'ont bien évidemment pas toutes la même valeur pronostique et si la pyrexie, en dehors de quelques rares syndromes hyperthermiques malins, est généralement bien tolérée, d'autres au contraire comme les accidents hémorragiques ou les thromboses peuvent conduire au décès . (Nous n'envisageons pas le risque infectieux de la splénectomie qui intéresse surtout le jeune enfant de moins de 5 ans, notre travail ne concernant que des cas d'adultes).

Le pourcentage de décès post-opératoires précoces est pour les 48 observations de 10 % environ (cas 1, 13, 39, 41, 48), ce qui

correspond à peu près exactement à ceux trouver dans la littérature : BOURONCLE 8,3 %, GAILLARD 12,6 % et VIARD 11 %, MORGENSTERN 10 %, GOMES 10 %. Les causes essentielles de décès sont les chocs cardiogéniques, les pyléphlébites et abcès sous-phréniques.

Ces complications et surtout ces décès peuvent voir leur nombre diminuer avec les progrès de la préparation préchirurgicale des malades, et la meilleure réanimation per et post-opératoire (MORGENSTERN, BOUSSER). C'est ainsi qu'avant l'intervention on s'attachera chez ces malades à lutter contre la cachexie, la malnutrition, l'hypercatabolisme et la pyrexie par la réhydratation, l'alimentation parentérale, les antithermiques. L'anémie sera corrigée par des purées globulaires en quantité suffisante pour remonter le taux d'hémoglobine au moins à 10 g %. Le bilan de coagulation comprendra systématiquement : un temps de saignement, un temps de coagulation, avec étude de la rétraction du caillot, un thromboélastogramme, un taux de fibrinogène, l'étude du complexe prothrombinique avec dosage de la prothrombine vraie et de ses cofacteurs, un temps de céphaline kaolin, une numération des plaquettes avec étude de leurs fonctions (adhésivité in vivo, in vitro, courbes d'agrégation) qui sont fréquemment perturbées. L'exérèse chirurgicale se fera sous transfusion de sang frais avec adjonction éventuelle de concentrés plaquettaires.

7 - SPLENECTOMIE ET DECES TARDIFS.(survenant au moins un mois après l'intervention).

Dix neuf étiologies de décès tardifs ont été inventoriées dans la précédente partie de ce travail. La plupart d'entre elles sont rencontrées habituellement au stade terminal de la maladie quel que soit le traitement prescrit. C'est le cas des syndromes infectieux (à germes banaux ou tuberculose), des accidents vasculaires cérébraux, des lésions cardiaques, des terminaisons hématologiques malignes : leucose aiguë et réticulosarcome. D'autres, thromboses liées à une hyperplaquettose, appartiennent au tableau évolutif des splénectomies en général.

Finalement seule la fréquence des décès par accidents hémorragiques d'un ulcère gastoduodénal (4 cas sur 19), le décès étant le fait soit de l'hémorragie elle-même, soit de la gastrectomie

qu'elle a provoquée, nous paraît importante à souligner. Ce pourcentage, 21 %, est en effet élevé par rapport à celui publié par LINMAN (1969) qui étudie 53 causes de décès de myélofibrose. Pour lui 3 décès sont dûs à une hémorragie digestive liée à un ulcère gastroduodénal soit 5,6 % de ses cas. Nous n'avons pas d'explications à proposer, la fréquence même de l'association morbide entre splénomégalie myéloïde et ulcères gastroduodénaux étant très inégale selon les auteurs : NAKAI (1962) 4 ulcères chez 29 myélofibroses, soit 13,7 % des cas, SILVERSTEIN et WOLLAEGER (1973) 2 ulcères chez 122 ostéomyélofibroses, soit 2,4 % des cas.

En somme, à l'issue des trois premières parties de notre travail, nous arrivons à certaines conclusions :

- La splénectomie fait partie des moyens utilisés dans le traitement de la splénomégalie myéloïde ;
- Dans la majorité des cas elle est suivie d'une remontée des éléments cellulaires des trois lignées myéloïdes dans le sang périphérique ;
- Elle n'a probablement pas d'influence sur l'histoire naturelle de la maladie qu'elle peut rendre plus confortable en diminuant ou en supprimant certaines contraintes thérapeutiques ;
- Elle est grevée d'un certain nombre de complications :

. classiques : hyperplaquettose qui bien que fréquente n'est pas inéluctable (pour nous thrombocytose supérieure à 1 000 000/mm^3 dans 1/5 des cas), et hépatomégalie qui est le fait des longues évolutions et dont l'apparition par conséquent n'assombrit pas le pronostic.

. post-chirurgicales : fréquentes, frappant 30 % des individus environ et responsables de leur mort dans 10 % des cas. Ces décès post-opératoires diminueront probablement avec les progrès réalisés dans le choix des malades et leur mise en condition chirurgicale, dans la réanimation per et post-opératoire.

La splénectomie pour splénomégalie myéloïde fait donc courir au malade un risque thérapeutique certain mais qui est acceptable en regard du risque mortel de certaines complications. Ces complications étant les indications de la splénectomie. Elles font l'objet de notre dernière partie.

LES INDICATIONS DE SPLENECTOMIE POUR SPLENOMEGALIE MYELOIDE

Les indications de splénectomie des 45 cas étudiés dans la littérature et de nos 3 cas personnels étaient les suivantes :

- anémie 27 cas, anémie hémolytique certaine 22 cas,
- thrombocytopénie 18 cas,
- syndrome douloureux abdominal ou splénique associé ou non à un syndrome de compression abdominale 11 cas,
- hypertension portale 5 cas,
- diagnostic 3 cas,
- syndrome de BANTI 2 cas,
- rupture traumatique 1 cas.

Seules les 4 premières indications vont être étudiées ; elles représentent en effet les 4 complications de l'ostéomyélofibrose pour lesquelles l'exérèse de la rate peut, dans certaines conditions, apporter une solution thérapeutique valable.

1 - SPLENECTOMIE POUR ANEMIE HEMOLYTIQUE.

L'anémie hémolytique est le premier grand type d'indication proposé par de nombreux auteurs (DAMESHEK, BOURONCLE, BERTRAND et IZARN, BERNARD, FISHMAN, BOUSSER, VIALA, REVOL etc...). Cette indication est surtout très finement précisée grâce aux investigations isotopiques

qui permettent une bonne estimation de l'érythropoïèse et de l'érythrolyse.

En effet, tout le problème, devant une anémie compliquant une splénomégalie myéloïde, est de faire la part de l'insuffisance de production des globules rouges et celle de leur destruction trop précoce. L'étude de la survie des hématies marquées par le chrome radioactif (51 Cr) couplée avec l'étude du devenir du radiofer (59 Fe) permet d'apprécier ces deux composantes (NAKAI, NAJEAN et DRESCH, KESSE-ELIAS, VIALA et DECHAVANNE).

L'étude du radiofer injecté par voie veineuse renseigne sur l'avidité en fer des foyers d'érythropoïèse par l'évaluation du temps de demi-disparition de la radioactivité plasmatique, du renouvellement du fer plasmatique, et du pourcentage d'incorporation globulaire du fer. Des comptages externes effectués en regard du foie, de la rate, du sacrum permettent d'apprécier qualitativement leurs importances respectives comme centres d'érythropoïèse.

L'étude de la durée de vie des hématies marquées par le 51 Cr, et l'évaluation des taux quotidiens de disparition de la radioactivité sanguine apportent la preuve d'une hémolyse éventuelle; les comptages externes sur le foie, le précordium et la rate et leurs rapports entre eux précisent le lieu de séquestration des globules rouges en voie de lyse.

L'origine hémolytique de l'anémie doit donc être affirmée par des critères isotopiques, diminution de la durée de vie des globules rouges et augmentation du taux quotidien de disparition de la radioactivité plasmatique, les critères classiques d'hémolyse (hyperbilirubinémie libre, réticulocytose) pouvant être pris en défaut, leur valeur chiffrée restant dans les limites de la normalité (VIALA).

Cette anémie hémolytique doit toujours être en première intention traitée médicalement. La corticothérapie tentera donc de la contrôler, en utilisant des doses élevées 1 à 1,5 mg/kg/jour pour Jean BERNARD et JUST, à doses plus modérées pour d'autres (REVOL, BOURONCLE). Ce n'est qu'après l'échec du traitement par les corticoïdes d'une anémie hémolytique qui nécessite un rythme de transfusion élevé (plusieurs transfusions par mois) que l'on peut proposer une splénectomie. Mais celle-ci ne sera réalisée que si plusieurs conditions sont remplies :

- la rate doit bien être le lieu de séquestration des hématies (51 Cr) mais ne doit pas être le lieu principal ou unique de l'érythropoïèse (59 Fe), (VIALA, REVOL, DECHAVANNE, BARBIER) ;

- la moelle osseuse doit être encore riche et active histologiquement et seules les formes histologiques I et II pourront bénéficier de

l'intervention (JACQUILLAT).

Dans notre tableau nous avons trouvé 25 cas de splénectomie pour anémie dont les résultats sont interprétables. Ils sont dans l'ensemble assez satisfaisants, 3 cas seulement soit 12 % se sont soldés par des échecs complets ; dans 11 cas 44 % une amélioration a été notée : augmentation du taux d'hémoglobine et diminution de l'intensité du traitement destiné à le maintenir ; enfin, dans 11 autres cas (44 %) une bonne amélioration a été obtenue le taux d'hémoglobine se maintenant plusieurs mois sans transfusions à un chiffre normal. Il est probable qu'en choisissant mieux les malades, beaucoup parmi les cas présentés dans le tableau ne remplissaient pas les critères de sélection que nous venons d'envisager, le pourcentage de bonne amélioration devrait augmenter.

Les résultats présentés par BOURONCLE (qui dans sa publication ne distingue pas les cas d'anémie et les cas de thrombocytopénie) sont voisins. Sur 24 cas, 19 présentent une observation post-opératoire suffisamment longue pour être interprétables. Ils sont classés en bons résultats : 14 patients, soit 73,6 % se confirmant pendant 6 mois à 4 ans, dont 9 cas (47 %) ne nécessitant plus aucune transfusion, et, en mauvais résultats pour 5 patients (26,4 %) chez lesquels l'hémolyse est restée importante.

Les résultats mentionnés par GOMES, SILVERSTEIN et REMINE (1967) apportent la notion que pour les malades, présentant une anémie hémolytique sérieuse, la survie à long terme est meilleure pour le groupe traité par splénectomie que pour celui traité uniquement médicalement :

- sur 17 malades traités médicalement :
  à 37 mois d'évolution 6 sont en vie,
  11 sont morts ;
- sur 7 malades traités par splénectomie :
  à 31 mois d'évolution 5 sont en vie,
  2 sont morts.

En somme, l'anémie par hémolyse des splénomégalies myéloïdes peut être améliorée et guérie par l'exérèse de la rate dans certaines conditions :

- quand l'hémolyse est sévère, prouvée par des critères isotopiques et résistante à la corticothérapie ;

- quand la rate est l'organe principal de destruction des hématies mais n'est pas le seul centre d'érythropoïèse ;

- quand la moelle osseuse est encore active : persistance d'un pic sacré à l'exploration par le 59 Fe, et présence de foyers d'hématopoïèse à la biopsie osseuse (stade I ou II de JACQUILLAT).

La sévérité même des critères de sélection des malades indique que la splénectomie restera un moyen thérapeutique s'appliquant à peu de patients. Mais, les bons résultats à long terme, incitent à la faire pratiquer tôt, au début de l'évolution compliquée, avant que l'état général ne soit dégradé par les polytransfusions et la corticothérapie intensive et inefficace.

2 - SPLENECTOMIE POUR THROMBOCYTOPENIE.

La thrombocytopénie est le deuxième type d'indication classique de splénectomie pour de nombreux auteurs (BERNARD, BERTRAND et IZARN, BOUSSER, FISHMAN, GREEN, JENSEN, SILVERSTEIN, REVOL et VIALA). Cette hypoplaquettose doit s'accompagner de phénomènes hémorragiques pour que soit envisagée l'exérèse de la rate (BOURONCLE, REQUIN).

Les investigations isotopiques ont permis de préciser les conditions dans lesquelles doit être portée cette indication (NAJEAN, ARDAILLOU et DRESCH, BRODSKY). Malheureusement, s'il est possible d'évaluer la survie des plaquettes et de préciser leur lieu de séquestration, nous n'avons pas retrouvé dans la littérature que nous avons consultée de méthode d'exploration de la thrombocytopoïèse. Il est donc difficile d'apprécier en quantité et en qualité la formation des plaquettes, mais il est vrai que sur les coupes histologiques médullaires la lignée thrombocytaire est la plus longtemps la mieux représentée.

BRODSKY (1972) étudiant la cinétique du fibrinogène et des plaquettes marquées par la sélénométhionine (75 Se) dans 9 cas de syndromes myéloprolifératifs dont 3 cas d'ostéomyélofibrose (en particulier cas 2 et 3 du tableau) propose les éléments suivants pour envisager une splénectomie :

- survie plaquettaire diminuée,

- "turn-over" plaquettaire normal (normalité comprise entre 22 000 et 51 000 plaquettes/μl/jour).

Rappellons que pour cet auteur, l'existence d'un "turn-over" plaquettaire très augmenté expose au risque de voir se développer une thrombocytose dans les suites de l'intervention même si la durée de vie des plaquettes est courte et à fortiori normale.

Dans notre tableau nous avons colligé 18 cas de thrombocytopénie traités par splénectomie. Pour cette indication les résultats sont satisfaisants :

- avec 8 fois retour des plaquettes à la normale,
- avec 7 fois une remontée incomplète des plaquettes (inférieures à 200 000/mm^3) mais suffisante pour supprimer les phénomènes hémorragiques.
- 3 cas seulement furent des échecs complets.

Les auteurs font état de statistiques moins importantes qu'en ce qui concerne les anémies hémolytiques. Rappellons que BOURONCLE et DOAN n'ont pas dans leurs résultats globaux fait la discrimination entre l'hémolyse et l'hypoplaquettose, qui sont effectivement souvent associées, mais tout porte à croire que les résultats ont été satisfaisants. JENSEN (1964) dont les observations sont rapportées dans le tableau (cas 22, 23, 24, 25, 26, 27) publie 6 splénectomies pour thrombocytopénie (associée 5 fois à une anémie hémolytique) avec 4 bons résultats. Mais pour aucun de ces malades n'avait été réalisée une exploration isotopique de la cinétique des plaquettes.

L'hypoplaquettose, lorsqu'elle s'accompagne de phénomènes hémorragiques mettant en danger la vie du malade, est une indication de splénectomie :

- quand le traitement médical par androgènes et corticoïdes est incapable de l'améliorer ;
- quand les explorations isotopiques (75 Se) mettent en évidence
  . une survie des plaquettes diminuée,
  . un "turn-over" plaquettaire normal,
  . une séquestration splénique des plaquettes ;
- quand la moelle osseuse est encore riche en mégacaryocytes au moment de l'intervention.

3 - SPLENECTOMIE POUR DOULEURS SPLENIQUES ET SYNDROME DE COMPRESSION ABDOMINALE.

Les rates très douloureuses ou qui par leur volume compriment les organes abdominaux de voisinage et qui sont à la longue responsables d'un état cachectique forment le troisième type d'indication de splénectomie. Cette attitude thérapeutique est elle aussi classique et fut rapportée par de nombreux observateurs (BERTRAND et IZARN, REQUIN, GOMES, JENSEN, NORDØY, SANDUSKY).

Contrairement aux complications qui viennent d'être envisagées, les critères de sélection des malades pouvant faire l'objet d'une splénectomie sont ici beaucoup moins précis, et par conséquent l'utilisation d'autres traitements paraissant moins agressifs peut être proposée. Tout d'abord les antimitotiques, essentiellement le BUSULFAN (MISULBAN). BOUSSER et DAO (1972) recommandent son utilisation prudente à dose modérée de l'ordre de 4 mg/jour pendant la période d'attaque et sous surveillance hématologique très étroite ; ce traitement ne s'appliquant qu'aux patients indemnes d'anémie ou de thrombocytopénie. BOURONCLE utilisant une posologie voisine (2 à 4 mg/jour pendant 4 semaines puis 2 mg/jour 3 fois par semaine) obtient 15 bons résultats se prolongeant pendant 4 mois à 4 ans chez 21 malades. (Bons résultats jugés sur une diminution sensible des volumes spléniques).

La radiothérapie peut être aussi utilisée pour réduire le volume des rates tumorales. HICKLING (1953) insiste sur son efficacité dans les phénomènes douloureux. BOUSSER (1962) présente 32 malades avec 20 résultats jugés bons ou acceptables, et la même année BOURONCLE ne trouve pour 15 malades que deux bons résultats et 7 médiocres, ces améliorations étant en outre de courte durée, la rate réaugmentant rapidement de volume dès l'arrêt de l'irradiation.

L'irradiation splénique est donc discutée parce que peu efficace et semble abandonnée depuis ces dernières années. Par ailleurs, chez ces malades à la moelle osseuse fragile évoluant inéluctablement vers l'aplasie, le traitement antimitotique représente un danger certain surtout s'il doit être poursuivi plusieurs années, même en cures discontinues ; et finalement l'exérèse de la rate est un geste localisé qui doit être moins grave de conséquences sur l'histoire naturelle de la

maladie, à condition bien entendu que cette rate ne reste pas le dernier fief de l'hématopoïèse.

Dans le tableau, 11 splénectomies ont été réalisées pour syndrome douloureux splénique et compression abdominale. Ces rates étaient dans l'ensemble très volumineuses (poids moyen 3 300 grammes). Huit bons résultats ont été obtenus avec suites opératoires simples et grande amélioration de l'état général. Mais, 3 décès post-opératoires précoces assombrissent considérablement ces résultats, il convient de remarquer d'ailleurs qu'il s'agissait dans ces 3 cas de rates énormes pesant plus de 4 500 grammes.

La lecture de la littérature récente confirme néanmoins, dans certaines conditions, que l'exérèse des grosses rates invalidantes est une thérapeutique valable. GOMES, SILVERSTEIN et REMINE (1967) étudient la survie de leurs malades présentant des splénomégalies tumorales :

- pour les 12 traités par irradiation splénique :
  à 37 mois d'évolution 2 sont en vie,
  10 sont morts ;
- pour les 8 traités par splénectomie :
  à 31 mois d'évolution 4 sont en vie,
  4 sont morts.

MORGENSTERN (1971) publie ses résultats pour 19 exérèses de splénomégalies myéloïdes massives dont le poids moyen est de 2 390 grammes. S'il note 13 complications précoces (survenant dans le 1er mois) et qui évoluent bien pour la plupart, il ne relève que 2 décès post-opératoires (à la 24ème heure et au 10ème jour). Chronologiquement ces 2 décès concernent les 2 premiers malades opérés (1960 et 1963) et cet auteur conclut qu'avec les progrès techniques réalisés par les équipes médico-chirurgicales ces accidents doivent diminués.

En somme, les très grosses splénomégalies myéloïdes peuvent être traitées par exérèse chirurgicale :

- quand elles sont intolérables pour le malade s'accompagnant cliniquement de douleurs intenses et fréquentes (infarctus splénique à répétition) ou d'un syndrome de compression abdominale responsable de dénutrition et de cachexie ;

- quand la rate n'est pas le seul centre d'érythropoïèse à l'exploration par le 59 Fe ;

le risque opératoire couru par des équipes médico-chirurgicales entraînées ne nous paraissant pas plus dangereux que celui d'une chimiothérapie qui deviendra de moins en moins applicable en raison de l'évolution aplasiante de la maladie.

4 - SPLENECTOMIE POUR HYPERTENSION PORTALE.

La notion d'hypertension portale survenant au décours d'une splénomégalie myéloïde a été rapportée par de nombreux auteurs, mais sa fréquence est très diversement appréciée : pour BOUSSER (1968) 5 % des malades dont la splénomégalie myéloïde a fait l'objet d'une publication. En outre, sa responsabilité comme cause de décès n'est pas retenue classiquement. Ainsi, JACQUILLAT (1962) et PERLES (1966) n'en font pas état, pourtant plus récemment SILVERSTEIN et LINMAN (1969) étudiant 53 décès de myélofibrose en relèvent 2 par hémorragies digestives liées à la rupture de varices oesophagiennes, et BAUTERS et GOUDEMAND (1972) en publient 3 sur 21 décès d'étiologie certaine.

Cette cause de décès paraît importante (4 % et 14 % des cas que nous venons de citer) et des travaux récents ont essayé de préciser la fréquence de cette complication. SILVERSTEIN, WOLLAEGER et BAGGENSTOSS (1973) retrouvent chez 122 ostéomyélofibroses 9 cas d'hypertension portale (7,3 %) avec présence de varices oesophagiennes. Ces varices ont été diagnostiquées 7 fois par transit oesogastrique, une fois en chirurgie d'urgence pour traitement d'une hématémèse et une fois par oesophagoscopie. Il faut noter que chez ces 122 malades, 27 transits oesogastroduodénaux furent pratiqués et 7 fois, soit dans plus de 25 % des cas, des varices furent découvertes. C'est dire l'intérêt de cet examen pour rechercher, peut-être de façon systématique, cette complication ce qui permettrait d'en connaître la fréquence réelle.

La survenue de cette complication pose des problèmes thérapeutiques difficiles et plusieurs auteurs ont fait une approche de la conduite à tenir.

HUNT (1958), le premier, publie une splénectomie pour hypertension portale compliquant une ostéomyélofibrose.

OISHI (1960), SHALDON (1962), ROSENBAUM (1966) et ASSADOURIAN (1970) pratiquent des shunts portosystémiques avec des résultats plus ou moins heureux.

AUFSES (1960), DAGRADI (1967) et SULLIVAN (1974) tentent des splénectomies isolées, comme ce fut le cas pour notre première malade.

Les diverses techniques chirurgicales utilisables demandent donc, une fois découverte l'hypertension portale, d'en préciser le mécanisme physiopathologique pour proposer un traitement adapté. Il pourra s'agir d'un blocage hépatique par cirrhose qui peut être le fait d'un éthylisme, d'une hépatite virale chez ces polytransfusés ou, pour BAUTERS, ZAREMBA et GOUDEMAND, d'une évolution cirrhogène de la maladie elle-même. D'autres fois un accident aigu par thrombose portale formera un barrage préhépatique, et ce n'est que l'intervention qui ferait la preuve des très rares cas de compression du système veineux splénoportal par des adénopathies (BOUSSER). Et en fait, le problème physiopathologique majeur est posé devant une hypertension portale sans blocage évident.

HUFNAGL (1973) présente 10 cas d'ostéomyélofibroses compliqués d'hypertension portale mise en évidence 5 fois par des hémorragies digestives et prouvée par mesure des pressions intraspléniques. Dans la moitié d'entre eux le système porte est parfaitement libre et 2 théories sont discutées pour expliquer l'hypertension :

- augmentation du flux sanguin splénoportal issu d'une rate volumineuse très vascularisée et à l'architecture très remaniée (possibilité de shunts artério-veineux intraspléniques) ;
- obstruction anatomique intrahépatique résultant de l'hématopoïèse extramédullaire et d'une fibrose périportale.

SILVERSTEIN (1973), analysant de façon très minutieuse ces différents éléments pathogéniques, critique la seconde théorie en rapportant 3 cas personnels où l'hypertension ne s'accompagnait d'aucun obstacle sur le système porte et où à la biopsie hépatique il n'existait qu'une métaplasie myéloïde modérée et jamais de fibrose des espaces portes. C'est dans ces conditions qu'il admet l'importance du "flux sanguin d'apport" dans la genèse de l'hypertension portale. Cet auteur se réfère à BLENDIS (1970) qui étudiant l'hémodynamique du système porte dans les splénomégalies hémopathiques constate dans 2 cas de myélofibrose une hypertension portale dont l'exploration révèle un flux sanguin splénique augmenté, un flux sanguin hépatique également augmenté, avec

résistances pré et post sinusoïdales normales, et donne ainsi des arguments supplémentaires à l'importance que prend le flux sanguin dans la genèse de l'hypertension.

Enfin, l'expérience thérapeutique fournit encore un argument en faveur de la pathogénie de "l'apport". DAGRADI, SULLIVAN publient des guérisons définitives de l'hypertension portale par splénectomie seule qui serait bien entendu le traitement de choix sous réserve que la rate ne soit pas le seul lieu d'érythropoïèse. Mais cette opinion ne fait pas l'unanimité et PARAF (1969) estime qu'en raison des possibilités d'adaptation très importantes du système hépatoportal on ne peut concevoir d'hypertension portale "d'apport" sans qu'il existe en outre une fibrose ou une sclérose hépatique.

Dans notre tableau 5 splénectomies ont été pratiquées pour hypertension portale avec 4 bons résultats (cas 8, 21, 42, 46) et un décès post-opératoire précoce (cas 1) par pyléphlébite survenant au 17ème jour.

La survenue d'une hypertension portale, responsable d'hémorragies digestives, chez un malade porteur d'une splénomégalie myéloïde pose donc un problème thérapeutique difficile, la conduite à tenir chirurgicale dépendant de la physiopathologie de l'affection. Le problème prend toute son ampleur lorsque l'hypertension ne s'accompagne pas d'obstacles évidents sur l'axe veineux, la splénectomie pratiquée seule étant alors une solution attreyante car plus simple à réaliser qu'une anastomose porto-cave. C'est dire l'intérêt de pouvoir effectuer une étude correcte de l'hémodynamique de la circulation veineuse portale chez tous ces malades, proposition déjà soulignée par SILVERSTEIN et WOLLAEGER (Arch. Int. Med. 1973, 131, P; 537) :

> "To select the best surgical procedure for each patient, it would seem desirable to obtain information from liver biopsies as well as from studies of splenic blood flow and splanchnic hemodynamics, such as those reported by BLENDIS and al, in addition to the usual clinical and laboratory (including hematologic) studies. By this means, the presence of significant intrahepatic disease (such as hepatitis) or increased hepatic blood flow, the degree of hepatic resistance to blood flow, and the role of the spleen in maintaining hematopoiesis in the individual patient with Agnogenic Myeloid Metaplasia all could be taken into account before a final decision was made as to the advisability of doing a splenectomy with or without some type of shunting procedure. Only by carefully planned prospective studies can the best surgical procedures to correct portal hypertension in patients with Agnogenic Myeloid Metaplasia be determined."

A l'occasion d'observations personnelles, dont l'une est privilégiée, nous avons étudié dans la littérature médicale les indications de la splénectomie dans la splénomégalie myéloïde, ses conséquences à court et à long terme.

Il nous est apparu que, sous réserve que soient réunis des critères mettant en évidence la nocivité de la splénomégalie et la persistance d'une hématopoïèse suffisante, la splénectomie peut être bénéfique. Si la durée de la survie n'est pas significativement allongée, son confort est meilleur.

La nosologie dont nous avons fait état dans l'introduction montre qu'en France la dénomination "splénomégalie myéloïde" employée le plus couramment peut faire accréditer l'idée que cette maladie de système est une maladie de la rate. A l'évidence la splénomégalie, si elle est un maître symptome, ne résume pas toute l'affection : la métaplasie myéloïde n'épargne pas le foie, atteint souvent les ganglions, et la myélosclérose est une autre localisation primordiale. Cependant l'importance de la splénomégalie peut, par le volume de l'organe et la viciation d'une physiologie mal connue, créer de toutes pièces une nouvelle maladie dans la maladie. Il faut apprécier ce stade de l'évolution où la splénectomie apportera plus d'avantages qu'elle n'entrainera d'inconvénients.

C'est ce que nous avons tenté de faire dans ces pages en résumant l'expérience de différentes écoles pour obtenir une meilleure connaissance de cette maladie protéïforme à tous les stades de son évolution.

C O N C L U S I O N S

Le cours de la splénomégalie myéloïde peut être modifié par un certain nombre d'accidents évolutifs et l'exérèse de la rate fait partie des moyens thérapeutiques que l'on peut utiliser.

Une anémie hémolytique sévère et une thrombocytopénie hémorragique résistantes au traitement médical, une rate tumorale invalidante, une hypertension portale responsable d'hémorragies digestives par rupture de varices oesogastriques, sont les complications qui peuvent relever de la splénectomie quand la rate n'est pas le foyer principal ou unique de l'hématopoïèse.

- La splénectomie dans la majorité des cas est suivie d'une remontée des éléments cellulaires des trois lignées myéloïdes dans le sang périphérique.
- Elle n'a probablement pas d'influence sur l'histoire naturelle de la maladie qu'elle peut rendre plus confortable en diminuant ou en supprimant certaines contraintes thérapeutiques.
- Elle est grevée d'un certain nombre de complications :

. classiques : hyperplaquettose qui bien que fréquente n'est pas inéluctable, et hépatomégalie qui est le fait des longues évolutions et dont l'apparition par conséquent n'assombrit pas le pronostic ;

. post-chirurgicales : fréquentes, frappant 30 % des patients et conduisant au décès dans 10 % des cas. Ces décès post-opératoires diminueront probablement avec les progrès réalisés dans le choix

des malades, leur mise en condition chirurgicale et dans la réanimation per et post opératoire.

La splénectomie pour splénomégalie myéloïde fait donc courir au malade un risque thérapeutique certain mais qui est acceptable en regard du risque mortel présenté par les complications qui en font l'indication.

Le Président de la Thèse :

P. CORTET

VU et permis d'imprimer

Dijon, le 26 juillet 1974

Le Doyen

J.B. BOUHEY

B I B L I O G R A P H I E

1 - ANDRE R.
Les Indications, les Contre-Indications et les Conséquences des Splénectomies.
La Revue du Praticien, 1965, 15, 3431-3437.

2 - ASHBY W.B., BALLINGER W.F.
Indications for splenectomy - Changing concepts as a Result of Advances in Hematology.
Archives of Surgery, 1962, 85, 913-927.

3 - ASSADOURIAN R., DUFOUR J., BRICOT R., MONGIN M.
Anastomose porto-cave en urgence devant une hémorragie digestive grave pour hypertension portale et métaplasie myéloïde.
Arch. Franc. Mal. App. Digestif, 1970, 59, 282-283.

4 - ATKINSON J.P., SCHREIBER A.D., FRANK M.M.
Effects of Corticosteroïds and Splenectomy on the Immune clearance and destruction of erythrocytes.
The Journal of Clinical Investigation, 1973, 52, 1509-1517.

5 - AUFSES A.H.
Bleeding Varices associated with hematologic disorders.
Archives of Surgery, 1960, 80, 655-659.

6 - BAUTERS F., ZAREMBA J., GOUDEMAND M.
L'évolution cirrhogène de la splénomégalie myéloïde chronique idiopathique de l'adulte (A propos de 3 observations).
Lille Médical, 1972, 17, 600-607.

7 - BERGSMAN K.L., VAN SLYCK E. J.
Acute myelofibrosis - An accelerated variant of agnogenic myeloid metaplasia.
Annals of Internal Medicine, 1971, 74, 232-235.

8 - BERNARD J.
A propos des splénectomies d'indication hématologique.
Mémoires de l'Académie de Chirurgie, 1969, 95, 679-681.

9 - BERNARD J., SELIGMANN M., LOIRAT Ch., CHASSIGNEUX J., BASH A., GUEUDET A.
Splénomégalie myéloïde familiale.
Nouvelle Revue Française d'Hématologie, 1967, 7, 499-506.

10 - BERNARD J., TANZER J.
Introduction à l'étude des syndromes myéloprolifératifs chroniques.
Revue du Praticien, 1973, 23, 3915-3916.

11 - BERNARDOU A., LOO H., PROST R.J., DOUMENC J., ZITTOUN R., BILSKI-PASQUIER G.
Thrombocytémies primitives et thrombocytémies secondaires.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 1968, 44, 2092-2100.

12 - BERTRAND L., IZARN P.
Le traitement de l'ostéomyélofibrose primitive.
Montpellier Médical, 1960, 103, 129-135.

13 - BLENDIS L.M., BANKS D.C., RAMBOER C., WILLIAMS R.
Spleen blood flow and splanchnic haemodynamies in blood dyscrazia and other splenomegalies (abstract of paper).
Gastro-enterology, 1970, 58, 280.

14 - BOURONCLE B.A., DOAN C.A.
Myelofibrosis - Clinical, hematologic and pathologic study of 110 patients.
The American Journal of the Medical Sciences, 1962, 243, 697-715.

15 - BOUSSER J.
Thrombocytémies et thrombocytoses.
Revue du Praticien, 1959, 9, 2071-2076.

16 - BOUSSER J., ALIZON M.
Le traitement des syndromes myéloprolifératifs.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 1962, 38, 2768-2773.

17 - BOUSSER J., DAO C.
Splénomégalie myéloïde avec ostéomyélosclérose.
Encyclopédie Médico-chirurgicale Paris, 1972, 7, 13011 D10.

18 - BOUSSER J., DELARUE J., BILSKI-PASQUIER G., DIEBOLD J., ZITTOUN R., GUCKMANN E.
Splénomégalie myéloïde avec atteinte ganglionnaire et hypertension portale.
La Presse Médicale, 1968, 76, 1869-1870.

19 - BOUSSER J., SAVOIE J.C.
Les splénomégalies myéloïdes de l'adulte.
Sang, 1953, 24, 772-803.

20 - BRODSKY I., ROSS E.M., PETKOV G., BENHAM-KAHN S.B.
Platelet and fibrinogen kinetics with myeloproliferative disorders.
British Journal of Haematology, 1972, 22, 179-192.

21 - CARTWRIGHT G.E., FINCH C.A., LOEB V., MOORE C.V., SINGER K., DAMESHEK W.
Splenectomy in myeloïd metaplasia with myelosclerosis - Panels in therapy.
Blood, 1955, 10, 550-554.

22 - CAZAL P., IZARN P., EMBERGER J.M.
L'ostéomyélofibrose.
Montpellier Médical, 1960, 103, 79-87.

23 - CHARMOT G., ANDRE L.J.
Etat actuel des connaissances sur la physiologie de la rate.
La Revue du Praticien, 1965, 15, 3357-3368.

24 - CLAUSEN K.P.
Reticulosarcomatosis in primary myelofibrosis.
Cancer, 1968, 22, 136-141.

25 - COEUR P.
Indications et contre-indications de la splénectomie.
Cahiers Médicaux Lyonnais, 1973, 49, 3701-3726.

26 - CROIZAT P., REVOL L., MOREL P., MOURIQUAND C., DRAPIER P.
A propos de 42 cas de réticulomyélose aleucémique essentielle.
Sang, 1958, 29, 346-383.

27 - DAGRADI A.E., SIEMSEN J., BROOK J., STEMPIEN J.J.
Bleeding oesophageal varices in myelofibrosis.
American Journal of Gastroenterology, 1965, 44, 536-544.

28 - DAMESHEK W.
Some speculations on the myeloproliferative syndromes.
Blood, 1951, 6, 372-375.

29 - DANIS-FACQUET J.
La cytologie des syndromes myéloprolifératifs.
Gazette des Hôpitaux, 1973, 145, 267-270.

30 - DAO Ch., BOUSSER J.
Données récentes sur la splénomégalie myéloïde avec ostéomyélosclérose.
Gazette des Hôpitaux, 1973, 145, 261-265.

31 - DECHAVANNE M., VIALA J.J., BARBIER Y., REVOL L.
Les indications de la splénectomie dans les formes anémiques de la myélofibrose avec métaplasie myéloïde de la rate.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 1972, 48, 1187-1192.

32 - DENISON E.K., PETERS R.L., REYNOLDS T.B.
Portal hypertension in a patient with osteopetrosis.
Archives of Internal Medicine, 1971, 128, 279-283.

33 - DESTAING F., DUZER A., FERRAND B., POROT J.F., PORTIER A.
Les hyperplaquettoses après splénectomie.
Algérie Médicale, 1961, 65, 439-458.

34 - DIEBOLD J.
Rate et hémolyse.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 1972, 48, 1371-1378.

35 - DRAPIER P.
La myélose aleucémique (ostéo-fibro-réticulo-myélose) à propos de 42 observations.
Thèse LYON, 1957, n° 160.

36 - DUHAMEL G.
Les scléroses de la moelle osseuse.
La Presse Médicale, 1965, 73, 17-20.

37 - DUHAMEL G.
Indications et complications de la splénectomie.
Concours Médical, 1969, 91, 4239-4244.

38 - DUHAMEL G., GUERRA L.
Un syndrome hématologique difficile à définir : la myélofibrose lymphoïde - Etude nosologique de 6 observations.
La Presse Médicale, 1966, 74, 585-590.

39 - DUHAMEL G., LEVY V.G., NAJMAN A.
Observation anatomoclinique d'un cas de myélofibrose lymphoïde.
Nouvelle Revue Française d'Hématologie, 1967, 7, 867-871.

40 - EMBERGER J.M., WAGNER A., IZARN P.
La terminaison en leucémie aiguë de l'ostéomyélofibrose avec métaplasie myéloïde hépatosplénique.
Nouvelle Revue Française d'Hématologie, 1969, 9, 375-390.

41 - FAUVERT R., HARTMANN L.
La mesure de la vitesse de circulation portale et les explorations combinées transpléniques.
Revue Internationale d'Hépatologie, 1955, 5, 695-704.

42 - FEKETE F.
Indications et résultats des splénectomies.
Cahiers du Collège de Médecine, 1967, 8, 383-390.

43 - FISHMAN N., BALLINGER W.F.
Splenectomy for agnogenic myeloïd metaplasia and myelofibrosis.
Archives of Surgery, 1965, 90, 240-246.

44 - GAILLARD P.
A propos de 142 splénectomies.
Thèse LYON, 1964.

45 - GALLAIS H.
Contribution à l'étude des splénomégalies myéloïdes (à propos de 36 observations).
Thèse MARSEILLE, 1967.

46 - GALLAIS H., CASANOVA P., MURATORE R., OLMER J.
Splénomégalies myéloïdes secondaires et splénomégalies myéloïdes d'accompagnement.
La Nouvelle Presse Médicale, 1972, 1, 1063-1064.

47 - GALLAIS H., CASANOVA P., OLMER J.
Les splénomégalies myéloïdes cryptogénétiques.
Le concours médical, 1971, 93, 4997-5014.

48 - GARDNER F.H., NATHAN D.G.
Androgens and erythropoïesis III - Further evaluation of testosterone treatment of myelofibrosis.
The New England Journal of Medicine, 1966, 274, 420-426.

49 - GIRAUD G., LATOUR H., PUECH P., IZARN P., OLIVIER G., SIMON L.
Thrombocytémie hémorragique après splénectomie pour splénomégalie myéloïde de l'adulte.
Montpellier Médical, 1960, 103, 116-120.

50 - GOMES M.R., SILVERSTEIN M.N., REMINE W.H.
Splenectomy for agnogenic myeloïd metaplasia.
Surgery Gynecology and Obstetrics, 1967, 125, 106-108.

51 - GOMES M.R., SILVERSTEIN M.N., REMINE W.H.
Indications for splenectomy in hematologic diseases.
Surgery Gynecology and Obstetrics, 1969, 129-139.

52 - GREEN T.W., CONLEY C.L., ASHBURN L.L., PETERS H.R.
Splenectomy for myeloïd metaplasia of the spleen.
The New England Journal of Medicine, 1953, 248, 211-219.

53 - GUICHARD A., CABANNE F., DUSSERRE P., MICHIELS R.
Ostéomyélosclérose - Revue générale.
Revue Lyonnaise de Médecine, 1964, 13, 385-402.

54 - HAYES D., SPURR S.
Use of phytohemagglutinin to stimulate hematopoïesis in human.
Blood, 1966, 27, 78-84.

55 - HENTEL J., HIRSCH
The origine of some bone marrow fibroblasts.
Blood, 1971, 38, 81-86.

56 - HEUCK G.
Zwei falle von Leukamie mit eigentum lichen - Blut. resp. Knochenmarkbefund.
Virchows Arch., 1878, 78, 475-496.

57 - HICKLING R.A.
Chronic non-leukemic myelosis.
Quart. J. Med., 1937, 6, 253-275.

58 - HICKLING R.A.
Treatment of patients with myelosclerosis.
British Medical Journal, 1953, 2, 411-414.

59 - HITTMAIR A.M.
Les fonctions de la rate et ses maladies.
Cahier du Collège de Médecine des Hôp. de Paris, 1969, 10, 977-982.

60 - HUFNAGL H.D., SCHATANEK W., REIKOWSKI H., SCHMIDT-HERMES H.J., VON SEEBACH H.B., MEISER R.J.
Portal hypertension bei osteomyelofibrose syndrom.
Dtsche Med. Wsch, 1973, 98, 1463-1471.

61 - HUNT A.H.
Contribution to the study of portal hypertension.
Edinburgh, E and S LIVINGSTONE Ltd, 1957.

62 - IZARN P., PAGES A., EMBERGER S.M.
Histopathologie de la moelle osseuse au cours des myélofibroses avec métaplasie myéloïde hépatosplénique.
Montpellier Médical, 1960, 103, 88-96.

63 - JACQUILLAT C.
Contribution à l'étude des splénomégalies myéloïdes - Aspects cliniques et évolutifs - Etude de la moelle osseuse par biopsie (A propos de 60 observations).
Thèse PARIS, 1962.

64 - JACQUILLAT C., TANZER J., CHELLOUL N., BOIRON M.
Splénomégalie myéloïde primitive - Métaplasie érythromyéloïde hépatosplénique avec myélofibrose.
Revue du Praticien, 1973, 23, 3975-3995.

65 - JENSEN H.K.
Splenectomy in myelofibrosis.
Acta Medica Scandinavica, 1964, 175, 533-544.

66 - JUST M.
Contribution à l'étude des splénomégalies myéloïdes (à propos de 168 observations).
Thèse PARIS LARIBOISSIERE Saint Louis, 1972, n° 98.

67 - KENNEDY B.J.
Effect of androgenic hormone in myelofibrosis.
The Journal of the American Medical Association, 1962, 182, 116-119.

68 - KESSE-ELIAS M, GYFTAKI E., ALEVIZOU-TERZAKI V., MALAMOS B.
59 Fe and 51 Cr studies in aplastic anaemia and myelosclerosis.
Acta Haematologica, 1968, 39, 139-150.

69 - LENG-LEVY J., DAVID-CHAUSSE J., LAGOARDE J., PICOT C., LENG B., MARION J.
Considérations pronostiques sur la splénomégalie myéloïde.
J. Méd. Bordeaux, 1966, 5, 701-708.

70 - MARCHAL G.
Introduction sur les syndromes myéloprolifératifs. Leurs frontières et leurs formes de transition.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 1962, 38, 2741-2742.

71 - MARCHAL G., DUHAMEL G., PERLES S.
Sur deux cas de splénomégalie myéloïde avec ostéomyélosclérose terminés par une transformation réticulaire maligne.
Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. Paris, 1962, 113, 619-625.

72 - MIALARET J., CHARLEUX H., JULIEN M., BOUSQUET R., BERTIN P.
Etude de 360 splénectomies d'indication hématologique.
Mémoires de l'Académie de Chirurgie, 1969, 95, 663-679.

73 - MORGENSTERN L.
Splenectomy for massive splenomegaly due to myeloïd metaplasia.
The American Journal of Surgery, 1971, 122, 288-293.

74 - NAJEAN Y., DRESCH C.
Diagnostic rapide de l'érythropoïèse extramédullaire par enregistrement continu de l'activité osseuse, hépatique et splénique après injection de radiofer.
Nouvelle Revue Française d'Hématologie, 1966, 399-406.

75 - NAJEAN Y., ARDAILLOU N., DRESCH C.
Utilisation des techniques isotopiques en hématologie.
BAILLERE Edit. PARIS, 1969.

76 - NAJEAN Y., DRESCH C., LAPREVOTTE I.
Bilan actuel de l'efficacité des androgènes dans les insuffisances médullaires.
Revue du Praticien, 1971, 21, 1331-1338.

77 - NAKAI G.S., CRADDOCK C.G., FIGUEROA W.G.
Agnogenic myeloïd metaplasia - A survey of twenty nine cases and a review of the literature.
Annals of Internal Medicine, 1962, 57, 419-440.

78 - NATHAN D.G., BERLIN N.I.
Studies of the production and life span of erythrocytes in myeloïd metaplasia.
Blood, 1959, 14, 668-682.

79 - NORDØY A., NESET G.
Splenectomy in hematologic diseases.
Acta Medica Scandinavica, 1968, 183, 117-126.

80 - OISHI N., SWISHER S.N., STORMONT J.M., SCHWARTZ S.I.
Portal hypertension in myeloïd metaplasia.
Archives of Surgery, 1960, 81, 80-86.

81 - OUGIER J., PAGE G., MENGUS C.
Hyperplaquettose découverte après splénectomie et traitée par le Myleran.
La Presse Médicale, 1964, 72, 1959-1961.

82 - PARAF A., CAULIN C., RAUTUREAU J.
L'hypertension portale.
Les Cahiers Baillère, J.B. BAILLERE et fils édit. PARIS, 1969.

83 - PARAF A., COMBRISSON A., CAROLI J.
Ictère hémolytique et splénomégalie myéloïde - Efficacité de la splénectomie sur le syndrome hémolytique.
Rev. Méd. Chir. des maladies du foie, 1956, 31, 41-52.

84 - PAVELSKI S., MAJ S.,TOPOLSKA P.
Chromosomal abnormalities of spleen cells in osteomyeloslerosis.
Acta Haematologica, 1967, 38, 397-402.

85 - PERLES C.
Contribution à l'étude de la splénomégalie myéloïde (à propos de 71 observations).
Thèse PARIS, 1966.

86 - PITCOCK J.A., REINHARD E.H., JUSTUS B.W., MENDELSOHN R.S.
A clinical and pathological study of seventy cases of myelofibrosis.
Annals of Internal Medicine, 1962, 57, 73-84.

87 - RAIN J.D., DRESCH C., NAJEAN Y.
Etude fonctionnelle de la rate par les méthodes isotopiques.
Actualités Hématologiques, PARIS MASSON, 1972, 191-206.

88 - RAIN J.D., DRESCH C., NAJEAN Y.
Bilan actuel des études scintigraphiques de la moelle osseuse.
Nouvelle Revue Française d'Hématologie, 1973, 13, 390-397.

89 - REICH C., RUMSEY W.
Agnogenic myeloïd metaplasia of the spleen - Report of five cases illustrating diagnostic difficulties and the danger of splenectomy and radiation therapy.
Journ. Am. Med. An., 1942, 118, 1200-1204.

90 - REQUIN C.
Les indications rares de la splénectomie au cours des hémopathies (A propos de 64 observations : insuffisances médullaires, hémopathies malignes, dyslipoïdoses).
Thèse LYON, 1965.

91 - ROSENBAUM D.L., MURPHY G.W., SWISHER S.N.,
Hemodynamic studies of the portal circulation in myeloïd metaplasia.
American Journal of Medicine, 1966, 41, 360-368.

92 - SANCHEZ-MEDAL L.
Les androgènes en hématologie.
Cahiers de Médecine, 1971, 12, 515-521.

93 - SANDUSKY W.R., LEAVELL B.S., BENJAMIN B.I.
Splenectomy : indications and results in hematologic disorders.
Annals of Surgery, 1964, 159, 695-710.

94 - SERRE H., IZARN P., BARJON M.C., SIMORRE M.R.
Ostéomyélosclérose à forme hémorragique évoluant depuis six ans - Effets de la splénectomie.
Montpellier Médical, 1960, 103, 106-115.

95 - SHALDON S., SHERLOCK S.
Portal hypertension in the myeloproliferative syndrome and the reticulosis.
American Journal of Medicine, 1962, 32, 758-764.

96 - SHINTON N.
Splenectomy in acquired generalized myelosclerosis.
British Medical Journal, 1957, 2, 1395-1399.

97 - SILVER R.T., JENKINS D.E., ENGLE R.L.
Use of testosterone and Busulfan in the treatment of myelofibrosis with myeloïd metaplasia.
Blood, 1964, 23, 341-353.

98 - SILVERSTEIN M.N., GOMES M.R., REMINE W.H., EVELBACK L.R.
Agnogenic myeloïd metaplasia - Natural history and treatment.
Archives of Internal Medicine, 1967, 120, 546-550.

99 - SILVERSTEIN M.N., LINMAN J.
Causes of death in agnogenic myeloïd metaplasia.
MAYO Clinic Proceeding, 1969, 44, 36-39.

100 - SILVERSTEIN M.N., REMINE N.H.
Sex, splenectomy and myeloïd metaplasia.
The Journal of the American Medical Association, 1974, 227, 424-425.

101 - SILVERSTEIN M.N., WOLLAEGER E.E., BAGGENSTOSS A.H.
Gastro-intestinal and abdominal manifestations of agnogenic myeloïd metaplasia.
Archives of Internal Medicine, 1973, 131, 532-537.

102 - SPECTOR J.I., LEVINE P.H.
Carcinomatous bone marrow - Invasion simulating acute myelofibrosis.
The Am. Journ. of the Med. Sciences, 1973, 266, 145-148.

103 - STRAWITZ J.G., SOKAL J.E., GRACE J.T., MUKHTAR F., MOORE G.E.
Surgical aspects of hypersplenism in lymphoma and leukemia.
Surgery Gynecology and Obstetrics, 1961, 112, 89-95.

104 - SULLIVAN A., RHEINLANDER H., WEINTRAUB L.R.
Esophageal varices in agnogenic myeloïd metaplasia : disappearance after splenectomy - A case report.
GASTROENTEROLOGY, 1974, 66, 429-432.

105 - TANZER J., NAJEAN Y., JACQUILLAT C., RIPAULT J., CHOME J.
Fibrose médullaire et érythroblastose splénique dans la leucémie myéloïde chronique.
Nouvelle Revue Française d'Hématologie, 1967, 7, 801-808.

106 - TANZER J., RIPAULT J., FLANDRIN G., JACQUILLAT C.
Fibroses médullaires.
Actualités Hématologiques 4ème série, PARIS, MASSON Edit., 1970, 87-96.

107 - VIALA J.J., DECHAVANNE M.
Indications de la splénectomie en hématologie.
Cahiers Médicaux Lyonnais, 1972, 48, 1137-1140.

108 - VIALA J.J., DECHAVANNE M., BARBIER Y.
Etude radioisotopique de l'érythropoïèse et de l'hémolyse dans la myélofibrose avec métaplasie myéloïde de la rate - Son intérêt dans les indications de la splénectomie.
Lyon Médical, 1972, 228, 237-244.

109 - VIARD H., VIALA J.J., GAILLARD P., MICHAUD P.
La splénectomie en hématologie (hypertension portale exceptée)
A propos de 108 observations.
Annales de Chirurgie, 1964, 18, 1550-1555.

110 - VIDEBAEK A.
Splenectomy in reticulosis, fibrosis and sclerosis of the bone marrow.
Acta Haematologica, 1956, 15, 235-245.

111 - WAITZ R., WARTER J.
Contributions à l'étude des myéloses aleucémiques ; splénomégalie myéloïde, érythroblastique et mégacaryocytaire, mégacaryocytose et sclérose de la moelle osseuse, splénectomie.
Annales de Médecine, 1938, 44, 344.

112 - WAREMBOURG H., GOUDEMAND M., NIQUET G., DUCLOUX G., BASIN B.
Thrombose de la veine splénique au cours d'une érythroblastose chronique de l'adulte.
Lille Médical, 1964, 9, 25-30.

113 - WETHERLEY-MEIN G., JONES N.F., PULLAN J.M.,
Effects of splenectomy on red-cell production in myelofibrosis.
British Medical Journal, 1961 janvier, 84-89.

114 - ZITTOUN R., BERNARDOU A., BLANC C.M., BILSKI-PASQUIER G., BOUSSER J.
La méténolone dans le traitement des insuffisances médullaires.
La Presse Médicale, 1968, 76, 445-448.

115 - ZITTOUN R., BERNARDOU A., ZITTOUN J., FRETAULT J., BOUSSER J.
Nosologie et diagnostic des syndromes myéloprolifératifs.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 1968, 44, 2079-2084.